



La micro-architecture de l'os trabéculaire en croissance : variabilité tridimensionnelle normale et pathologique analysée par microtomodensitométrie

Antony Colombo

► To cite this version:

Antony Colombo. La micro-architecture de l'os trabéculaire en croissance : variabilité tridimensionnelle normale et pathologique analysée par microtomodensitométrie. Anthropologie biologique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0291 . tel-01161557

HAL Id: tel-01161557

<https://theses.hal.science/tel-01161557>

Submitted on 8 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET ENVIRONNEMENTS
SPÉCIALITÉ : ANTHROPOLOGIE BIOLOGIQUE

Par Antony COLOMBO

LA MICRO-ARCHITECTURE DE L'OS TRABÉCULAIRE
EN CROISSANCE :

**Variabilité tridimensionnelle normale et pathologique analysée par
microtomodensitométrie**

Sous la direction de : Hélène COQUEUGNIOT
Et la codirection de : Olivier DUTOUR

Soutenue le 15 décembre 2014

Membres du jury :

Mme TILLIER Anne-marie, Directrice de Recherche émérite, CNRS, Bordeaux	Présidente
M. HUBLIN Jean-Jacques, Professeur, Max Planck Institute, Leipzig	Rapporteur
M. RÜHLI Franck, Professeur, Université de Zurich, Suisse	Rapporteur
Mme COQUEUGNIOT Hélène, Directrice de Recherche, CNRS, Bordeaux	Directrice de thèse
M. DUTOUR Olivier, Directeur d'Étude, EPHE, Bordeaux	Directeur de thèse
M. FROMENT Alain, Directeur de Recherche, IRD, Paris	Examineur
M. PÁLFI György, Professeur, Université de Szeged, Hongrie	Examineur
M. PANUEL Michel, Professeur, Aix-Marseille Université, Marseille	Examineur
M. DUTAILLY Bruno, Ingénieur d'Étude, CNRS, Bordeaux	Invité

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET ENVIRONNEMENTS
SPÉCIALITÉ : ANTHROPOLOGIE BIOLOGIQUE

Par Antony COLOMBO

LA MICRO-ARCHITECTURE DE L'OS TRABÉCULAIRE
EN CROISSANCE :
Variabilité tridimensionnelle normale et pathologique analysée par
microtomodensitométrie

Sous la direction de : Hélène COQUEUGNIOT
Et la codirection de : Olivier DUTOUR

Soutenue le 15 décembre 2014

Membres du jury :

Mme TILLIER Anne-marie, Directrice de Recherche émérite, CNRS, Bordeaux	Présidente
M. HUBLIN Jean-Jacques, Professeur, Max Planck Institute, Leipzig	Rapporteur
M. RÜHLI Franck, Professeur, Université de Zurich, Suisse	Rapporteur
Mme COQUEUGNIOT Hélène, Directrice de Recherche, CNRS, Bordeaux	Directrice de thèse
M. DUTOUR Olivier, Directeur d'Étude, EPHE, Bordeaux	Directeur de thèse
M. FROMENT Alain, Directeur de Recherche, IRD, Paris	Examineur
M. PÁLFI György, Professeur, Université de Szeged, Hongrie	Examineur
M. PANUEL Michel, Professeur, Aix-Marseille Université, Marseille	Examineur
M. DUTAILLY Bruno, Ingénieur d'Étude, CNRS, Bordeaux	Invité

*Alors qu'elles ne sont plus là,
certaines personnes ont le pouvoir de conditionner qui vous êtes
et qui vous serez, tout au long de votre vie.*

À mon grand-père.

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je souhaite remercier MM. les Professeurs Jean-Jacques Hublin et Frank Rühli qui m'ont fait l'honneur d'avoir bien voulu être les rapporteurs de mon travail et Mme Anne-marie Tillier, MM Alain Froment, György Pálfi et Michel Panuel d'avoir accepté de siéger comme membres de ce jury et à Bruno Dutailly de bien vouloir y participer.

Cette recherche a été financée par une allocation doctorale de la région Aquitaine liée à la chaire d'accueil d'Olivier Dutour et a bénéficié de l'aide financière du CNRS (PEPS INSHS/INS2I – H. Coqueugniot), du Labex des Sciences Archéologiques de Bordeaux (MA.CRO.S ARCHEO – H. Coqueugniot), de la région Aquitaine (VIRT.OS Bordeaux – O. Dutour) et de la Fondation des Gueules Cassées (projet d'H. Coqueugniot).

Entre la fin de mon master et le début de mon doctorat, près de dix mois se sont écoulés, pendant lesquels l'attente et l'incertitude auraient pu être plus difficiles à supporter sans la persévérance de Mme Hélène Coqueugniot, ma directrice de thèse. Vous m'avez fait confiance pendant mon master et vous avez choisi de la reconduire pour un doctorat. Vous m'aviez promis de ne jamais me laisser tomber et vous avez tenu votre promesse. Je sais à quel point il a été difficile de trouver un financement à ce projet doctoral, les refus essuyés en témoignent. Hélène, je ne vous remercierai jamais assez de vous être battue pour moi et cela, tout au long de ces années. Ce projet doctoral n'aurait pas été possible sans vous, M. Olivier Dutour, vous avez cru en ce projet, et vous avez permis qu'il soit financé dans le cadre de votre chaire d'accueil. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse alors que vous me connaissiez à peine.

Hélène et Olivier, merci d'avoir rendu tout cela possible. Je vous remercie de votre bienveillance constante, de votre confiance inébranlable, de votre soutien sans faille quand j'étais prêt à baisser les bras. Merci de m'avoir toujours écouté, d'avoir toujours été compréhensifs, d'avoir tout simplement été humains. Merci de m'avoir guidé et accompagné tout au long de mon parcours, de m'avoir ouvert les yeux sur le monde de la recherche et de m'avoir donné les clés pour le comprendre et les opportunités de m'y sentir à ma place. Il y a eu de nombreux rebondissements dans l'histoire de cette thèse, la rapidité avec laquelle ces années ont passé le prouve. Il y a eu beaucoup de bonne humeur et de bon moments, mais nous n'avons pas vécu que des instants faciles, professionnellement ou personnellement, quoi qu'il en soit, nous en sommes sortis probablement plus forts mais certainement encore plus soudés qu'avant. À travers vous c'est une famille scientifique que j'ai trouvé, vous avez été, et vous représentez pour moi, bien plus que des

directeurs de thèse. Je vous dois tant de choses, sachez bien que je ne l'oublierai pas, merci pour tout.

Bien évidemment, ce travail de recherche doctorale, n'aurait pas pu se concrétiser sans le corpus étudié, qu'il soit issu de collections de références ou de collections ostéoarchéologiques.

Ainsi je tiens à remercier le Pr. Jean-Luc Kahn (faculté de Médecine, Université de Strasbourg) qui m'a permis par deux fois d'emprunter et d'étudier les ossements de la collection de référence de sujets immatures de l'Institut d'Anatomie Normale. M. Kahn merci de l'intérêt que vous avez toujours porté à mon travail, de la gentillesse et de la compréhension dont vous avez fait preuve à mon égard.

Je remercie également le Pr. Marie Besse et Mmes Jocelyne Desideri et Geneviève Perréard Lopreno (Laboratoire d'Archéologie Préhistorique et Anthropologie, Université de Genève, Suisse) pour m'avoir permis d'accéder et d'étudier les sujets immatures de la collection Simon. Merci à vous et à toute l'équipe du laboratoire de m'avoir si gentiment accueilli et d'avoir tout fait pour que mon séjour genevois se passe dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie aussi MM. Alain Froment et Philippe Mennecier, Mmes Aurélie Fort et Véronique Laborde (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) pour m'avoir permis de consulter et d'intégrer les individus immatures de la collection de référence du MNHN à mon corpus de thèse, ainsi que d'avoir tout mis en œuvre pour que mes visites de la collection soient toujours agréables.

Je tiens également à remercier M. Menno Hoogland et Mme Andrea Waters-Rist (Faculté d'archéologie, Université de Leiden, Pays-Bas) de m'avoir confié les ossements des individus "probablement nains" et d'avoir accepté avec enthousiasme cette collaboration pour analyser leur micro-architecture osseuse.

Je remercie chaleureusement M. Christophe Saint-Pierre (Service départemental d'Archéologie de l'Aveyron, Rodez) pour m'avoir fait confiance et permis d'étudier le sujet immature atteint d'histiocytose langerhansienne, provenant de la collection ostéoarchéologique de la Granède.

Je remercie M. Laurent Bourgeau (Conservateur Régional de l'Archéologie, SRA, DRAC Centre, Orléans) Philippe Brunet (SRA, DRAC Centre, Orléans) Philippe Blanchard (INRAP Centre-Île de France, Tours) pour m'avoir confié et permis d'étudier le sujet porteur d'un humérus *varus*, ainsi que M. Sacha Kacki pour m'avoir communiqué le rapport de fouille nécessaire à la documentation de ce cas.

Je remercie aussi M. Jean-Pascal Jospin (Directeur du Musée Archéologique de Grenoble) et Mmes Renée Colardelle (ex-Directrice du Musée Archéologique de Grenoble) et Estelle Herrscher (UMR 7269 Lampea, Aix-en-Provence) pour avoir autorisé l'étude du cas d'anémie analysé dans cette thèse.

Je remercie Mme Anne-marie Tillier (UMR 5199 PACEA, Pessac) pour m'avoir permis d'observer à volonté la collection ostéoarchéologique de Saint-Martin de Cognac conservée à l'ostéothèque de Pessac et d'intégrer à mon corpus paléopathologique le cas de rachitisme étudié ici ; ainsi que M. Patrice Courtaud (UMR 5199 PACEA, responsable de l'ostéothèque de Pessac) de m'avoir toujours ouvert les portes de l'ostéothèque quand j'en avais besoin.

Je tiens aussi à remercier tous ceux qui ont toujours pris la peine de répondre, avec gentillesse et en montrant de l'intérêt pour mon travail, à mes divers appels et interrogations en matière de collections ostéologiques (de référence ou non) et de cas paléopathologiques : le Pr. François Bonnel (Conservatoire d'Anatomie, Montpellier), le Pr. Philippe Comar (Ecole Nationale Supérieure des Beaux-Arts de Paris), les Pr. Eugénia Cunha et Ana Louisa Santos (Université de Coimbra, Portugal), le Pr. Vincent Delmas (Faculté de Médecine, Université Paris Descartes), le Pr. Sophie Demaille (Faculté de Médecine, Université Lille 2), Mme Coralie Demangeot et M. David Peressinotto (Hadès archéologie, Bordeaux), M. Gerhard Hotz (Muséum d'Histoire Naturelle de Bâle, Suisse), Mme Alexandra Ion et M. Andrei Soficaru (Institut d'Anthropologie de Bucarest, Roumanie), M. Dominique Joly (Directeur du Service Archéologique de Chartres), Mme Isabelle Leclercq (Faculté de Médecine, Université de Caen), le Pr. Sotiris Manolis (Faculté de Biologie, Université d'Athènes, Grèce), Mme Laurence Vico (Inserm U1059, Saint-Etienne) et M. René Yiou (Faculté de Médecine, Université Paris-Est-Créteil).

Les images microtomodensitométriques analysées pour cette recherche doctorale constituent l'élément central de mon travail.

Ainsi je tiens tout particulièrement à remercier le Pr. Jean-Jacques Hublin et M. Heiko Temming (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Allemagne) d'avoir respectivement autorisé et réalisé une part majoritaire des acquisitions microtomodensitométriques de mon échantillon. Sans votre générosité, votre compréhension et votre efficacité, ce travail n'aurait pu être mené à son terme.

Je remercie M. Xavier Pillois (PTIB Xavier Arnozan, Université de Bordeaux) de m'avoir formé à l'utilisation des microscanners de la plateforme, pour son aide et sa disponibilité, sa patience à contenter les multiples caprices de ces appareillages si sensibles.

Je remercie aussi Mme Jacqueline Lyautey et M. Laurent Vinet (Faculté de Médecine, Université de Genève, Suisse) de m'avoir formé à l'utilisation de leur microscanner ainsi que de leur gentillesse et de leur disponibilité pendant mon séjour parmi eux.

Merci à MM. Alain Froment, Antoine Balzeau et Miguel Garcia Sanz (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) d'avoir permis un accès facilité à la plateforme AST-RX d'acquisition microtomodensitométrique.

Merci également à M. Nicolas Lenoir (UMS 3626 Placamat, CNRS Université de Bordeaux) et à MM. Dominique Bernard, Ali Chirazi et Yann Damon (ICMCB, CNRS) pour les facilités d'accès aux différents microscanners disponibles au sein de leurs unités, dans l'attente de l'arrivée de "notre" microscanner Région Aquitaine-LabEx des Sciences Archéologiques.

Je tiens également à remercier tous ceux qui ont pris le temps de répondre avec gentillesse et intérêt à mes questions en matière de microscanner, et qui m'ont souvent conduit à contacter les bonnes personnes : M. George Asteriadis (distributeur Bruker microCT pour la Grèce), M. Joao Dias de Sousa (distributeur Bruker microCT pour le Portugal), M. Hans-Peter Gut (distributeur Bruker microCT pour la Suisse), M. Jens Lübbenhüsen (GE Measurement and Control, Allemagne), M. Thomas Hemberger (GE Measurement and Control, France) et Mme Jocelyne Tahar (GE Healthcare, France), M. Enrico Zamparo (Scanco Medical, Suisse), M. Julien Noël (North Star Imaging Europe, France), mais aussi M. Henri Bertin, le Pr. Christine Délisée, M. Jérôme Malvestio et M. Sylvain Mateo (I2M, Université de Bordeaux), ainsi que Mme Florence Morgenthaler (Faculté de Biologie et de Médecine, Université de Lausanne, Suisse), le Pr. Dominique Pioletti (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse), le Pr. Ralph Müller (Ecole Polytechnique Fédérale de Zürich, Suisse), tout comme Mme Maria Pia Morigi et M. Matteo Bettuzzi (Université de Bologne, Italie).

Il m'aurait été bien difficile d'achever ce travail sans le soutien informatique indispensable de la méthodologie employée ici.

Je tiens d'abord à remercier M. Bruno Dutailly (UMR 5199 PACEA, Université de Bordeaux) et M. Romain Leguay (UMR 5800 LaBRI, Université de Bordeaux) pour leur réactivité, leur efficacité, leur disponibilité, leur adaptabilité, pour les échanges et discussions fructueuses qui se sont toujours déroulées dans une agréable ambiance, malgré les pressions de timing. Merci à vous deux d'avoir su et d'avoir pu, en un temps record, aboutir à des outils fonctionnels de caractérisation.

Les outils développés ici ont été initiés par M. Jérôme Bouzillard dans le cadre de son projet de fin d'étude de Master sous la direction du Pr. Pascal Desbarats (UMR 5800 LaBRI), je les en remercie tous les deux.

Et parce qu'ils ont eu un rôle décisif dans l'amélioration de ce manuscrit, je remercie Mme Mady Weisse, M. David Colombo-Weisse et Mme Vanessa Urzel, pour leurs corrections orthographiques et/ou typographiques et Mme Charlotte Ritemard pour avoir accepté d'effectuer les répétitions de mesures nécessaires à l'analyse des erreurs inter-observateurs.

Je tiens à remercier l'équipe directoriale du laboratoire PACEA dans lequel j'ai effectué ma recherche doctorale pour m'y avoir accueilli dans les meilleures conditions.

Je souhaite aussi remercier les membres de PACEA avec qui j'ai eu l'occasion de discuter et qui, par leurs conseils et encouragements m'ont permis d'avancer. Je souhaite notamment remercier M. Patrice Courtaud qui m'a fait faire mes premiers pas anthropologiques sur sa fouille du Tumulus des sables, merci de m'avoir guidé, soutenu et écouté depuis le tout début. Je tiens aussi à remercier plus personnellement Mme Anne-marie Tillier, qui m'a encadré pendant mon master et qui a continué à me suivre et m'encourager ensuite, merci de votre soutien et de votre rigueur scientifique et morale que j'espère ne jamais décevoir. De même, merci à M. Frédéric Santos pour ses conseils en matière de statistiques et son humour unique. Et puisque un laboratoire ne saurait fonctionner sans ses aides techniques et administratives, je tiens à les remercier tous et plus particulièrement Mmes Régine Wortmann et Isabelle Escurial ainsi que M. Philippe Léon pour leur bienveillance et leur soutien.

Je souhaite aussi remercier les ex-doctorants de PACEA qui m'ont montré la voie à suivre par leurs conseils et astuces en partageant leur expérience et notamment, Pierre Guyomarc'h, Emmanuel d'Incau, Valentine Meyer, Célimène Mussini et Aline Thomas.

Mais je veux surtout remercier les doctorants actuels avec qui j'ai vécu des semaines entières parfois presque sans voir le soleil. Ils ont supporté tous les effets possibles et (in)imaginables que peut induire la réalisation d'une thèse sur la santé physique ou mentale d'un doctorant. Alors Arwa Kharobi, Kevin Salesse et Vanessa Urzel (parce qu'en plus je vis tout cela avec vous trois depuis le début de notre Master), Aurélie André, Mathilde Cervel, Sacha Kacki, Caroline Laforest, Mélie Le Roy, Mona Le Luyer, Thi Thuy Nga Nguyen, Mathilde Samsel et Maïté Rivollat, merci d'avoir apporté de la bonne humeur et de la vie entre ces murs, merci pour tous les bons et nombreux moments partagés dans le labo et en dehors et merci d'avoir été indulgents et présents quand il le fallait.

Parce que sans leur soutien dans les moments difficiles (mais pas que), leur bonne humeur et leurs histoires, leurs visites attendues (ou non) ils m'ont permis de voir autre chose que la thèse pendant ces années, je veux remercier là, mes amis d'ici : Aurélie Ajas, Diaa Albukaai, William Berthon, Aurélie Brun, Anne Coulombeix et Driss Rigalma, Sélim Djouad, Céline Le Drogo et Jocelyn Burghardt, Eve et Jean-Baptiste Légal, Justine Lyautey, Joris Munier, Stephan Naji, Justine Petit, Héléna Rigoli, Charlotte Ritemard, Mickaël Rouzic, Hélène Scolan, Aurore Val ; et mes amis de là bas : Céline Agostinis, Jean-Joseph Adrian et Elsa Lee-Yung-Ping, Thomas Clément et Lauriane Filliatre, Alison François, Lorraine Freidinger, Alban George, Gwendal Gueguen, Rémy Klotz, Aurélie Lagorce, Jérémy Lagrange, Sandy Petermann, Nicolas Pirson, et Anne et Christophe Saint-Pierre.

Beaucoup le savent, ma famille est le bien le plus précieux que je possède, et sans elle je ne serais probablement pas grand-chose.

Parce que la famille de cœur peut être aussi importante que celle du sang, je veux dire merci à celle que je considère comme ma sœur. Alors, Arwa, merci d'être là chaque jour, d'avoir toujours répondu présent, d'avoir toujours eu les mots pour me rassurer et me conseiller. Il y a des rencontres comme la nôtre qui paraissent comme une évidence dès les premiers moments, et je n'ai aucun doute sur le fait que ça restera toujours ainsi.

Parce que pour moi c'est la famille parfaite et que pour rien au monde je voudrais qu'il en soit différemment, je remercie ma mamy, Mady, mon papa, Antoine, mes frères, David et Romain, mon tonton Dominique, mes cousines Anne-Lyne et Julie, mais aussi Mickaël, Brigitte, Cédric, Stéphane et ma tata Reine, pour qui j'ai une pensée toute particulière, de me supporter depuis toujours (ou presque), de traverser avec moi tous les moments importants, et de m'avoir toujours accompagné et soutenu. Merci à vous tous d'avoir toujours cru en moi.

Et enfin, je veux remercier la femme la plus importante de ma vie, ma maman, Aline. Si tu n'étais pas celle que tu es, je ne serais certainement pas celui que je suis. Tu as toujours été pour moi un modèle, de gentillesse, de tolérance et d'écoute. Merci de m'avoir laissé libre de faire mes propres choix, toujours en me conseillant, dissipant mes éternels doutes, sans jamais porter de jugement. Merci d'avoir toujours été fière de moi. Si j'en suis arrivé là aujourd'hui, c'est grâce à toi.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	17
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX.....	22
 INTRODUCTION.....	 26
 CHAPITRE 1 – ETAT DE L’ART.....	 33
1. Rappels : biologie de l’os normal.....	33
1.1. Description du tissu osseux	33
1.1.1. Rappels histologiques.....	33
1.1.2. Rappels physiologiques	34
1.1.3. L’os cortical.....	34
1.1.4. L’os trabéculaire	35
1.2. Formation du tissu osseux.....	37
1.2.1. Embryologie du système squelettique	37
1.2.2. L’ostéogenèse.....	38
2. La croissance.....	40
2.1. Historique et définitions	40
2.2. Les différentes phases de la croissance.....	42
2.3. La régulation hormonale de la croissance	44
2.4. Croissance des membres, croissance des os	46
2.4.1. La croissance en longueur	46
2.4.2. La croissance en épaisseur	47
2.4.3. Le remodelage osseux.....	48
2.4.4. Les facteurs de croissance	49
2.4.5. Rythmes de croissance des membres	50
2.5. Facteurs de variabilité de la croissance	52
2.6. Paléoaurologie.....	54
3. Analyse de la micro-architecture osseuse.....	55
3.1. Objets et problématiques d’études rencontrés dans la littérature.....	55
3.2. Outils et méthodes d’étude de la micro-architecture osseuse	57
3.2.1. Histomorphométrie.....	58

3.2.2. Rayons X	59
3.2.2.1. Radiographie	59
3.2.2.2. Absorptiométrie	59
3.2.2.3. Tomodensitométrie.....	60
3.2.3. IRM et ondes sonores.....	61
3.3. 2D vs. 3D	63
3.4. Avantages de l'imagerie à haute résolution	64
3.5. Variations de la micro-architecture osseuse	64
3.5.1. Développement de la micro-architecture osseuse pendant la croissance	64
3.5.2. Facteurs de variabilité de la micro-architecture osseuse.....	68
4. Développement anormal des os longs	70

CHAPITRE 2 – MATERIEL77

5. Sélection de la partie anatomique : l'extrémité proximale de l'humérus	77
6. Constitution du corpus d'étude : entre théorie et réalité.....	80
6.1. Les collections ostéologiques de référence de sujets immatures.....	80
6.2. Les collections de référence françaises et européennes.....	81
6.3. Constitution de notre corpus d'étude	86
6.4. Cas paléopathologiques.....	90
6.4.1. La nosologie systémique : un cas d'histiocytose langerhansienne	92
6.4.1.1. Définition	92
6.4.1.2. Atteintes squelettiques	93
6.4.1.3. Paléopathologie.....	94
6.4.1.4. Le cas étudié	95
6.4.2. La nosologie hématologique : un cas d'anémie	101
6.4.2.1. Définition	101
6.4.2.2. Atteintes squelettiques	102
6.4.2.3. Paléopathologie.....	103
6.4.2.4. Le cas étudié	106
6.4.3. La nosologie métabolique : un cas de rachitisme	107
6.4.3.1. Définition	107
6.4.3.2. Atteintes squelettiques	108
6.4.3.3. Paléopathologie.....	110
6.4.3.4. Le cas étudié	110

6.4.4. La nosologie traumatique : un cas d'humérus varus	112
6.4.4.1. Définition	113
6.4.4.2. Atteintes squelettiques	114
6.4.4.3. Paléopathologie.....	114
6.4.4.4. Le cas étudié.....	115
6.4.5. La nosologie génétique : le nanisme dysharmonieux	116
6.4.5.1. Définition	116
6.4.5.2. Atteintes squelettiques	117
6.4.5.3. Paléopathologie.....	118
6.4.5.4. Les cas étudiés.....	121
CHAPITRE 3 – METHODES	125
7. Acquisitions microtomodensitométriques.....	125
7.1. Principe de la microtomodensitométrie (μ TDM)	125
7.2. Pré-requis bibliographiques à l'optimisation des acquisitions.....	126
7.3. Protocoles d'acquisition des images	128
8. Traitements des images acquises.....	129
8.1. Prétraitement des images acquises.....	129
8.2. Post-traitement des images acquises : segmentation des images.....	130
9. Sélections des Volumes d'Intérêt (VOI : Volume Of Interest)	131
9.1. Recommandations bibliographiques.....	131
9.2. Protocole de sélection des VOI.....	132
9.3. Protocoles de sélection des VOI pour tester l'influence des biais sur les résultats	141
9.3.1. Erreurs intra- et inter-observateurs	141
9.3.2. Biais dus à la taille des VOI	141
9.3.3. Biais dus à la position des VOI.....	143
9.3.4. Biais dus à la résolution des images	144
9.3.5. Biais dus à la segmentation des images	146
10. Choix des variables analysées	147
10.1. Pré requis bibliographiques.....	147
10.2. Développement de l'approche 3D.....	149
11. Analyses des données	152
11.1. Aspects méthodologiques	152

11.1.1. Erreurs intra- et inter-observateurs : positionnement des repères et influences sur les résultats.....	152
11.1.2. Influence des biais	153
11.2. Caractérisation de la variabilité normale	154
11.2.1. Dépendance de la latéralité	154
11.2.2. Dépendance de l'âge	154
11.2.3. Dépendance du sexe	154
11.3. Caractérisation d'une variabilité pathologique	155
CHAPITRE 4 – RESULTATS.....	158
12. Aspects méthodologiques	158
12.1. Erreurs intra-observateur : positionnement des repères et influence sur les résultats	158
12.1.1. Positionnement des repères	158
12.1.2. Influence sur les résultats.....	160
12.2. Erreurs inter-observateurs : positionnement des repères et influence sur les résultats ..	162
12.2.1. Positionnement des repères	162
12.2.2. Influence sur les résultats.....	165
12.3. Influence des biais méthodologiques sur les résultats.....	168
12.3.1. Influence de la segmentation	168
12.3.2. Influence de la résolution.....	171
12.3.3. Influence de la taille du VOI	174
12.3.4. Influence de la position du VOI	177
13. Variabilité normale.....	180
13.1. Variabilité intra-individuelle : influence de la latéralité	180
13.2. Evolution en fonction de l'âge	187
13.2.1. BV/TV	187
13.2.2. Tb.Le	190
13.2.3. Tb.Th.....	193
13.2.4. Tb.N	196
13.2.5. Conn.D	199
13.2.6. Synthèse : croissance et maturation de la micro-architecture osseuse trabéculaire .	201
13.3. Évolution en fonction du sexe	205
13.3.1. BV/TV.....	205
13.3.2. Tb.Th.....	207

13.3.3. Tb.Le	209
13.3.4. Tb.N	211
13.3.5. Conn.D	213
13.3.6. Synthèse : influence du sexe sur la micro-architecture osseuse trabéculaire	215
14. Variabilité pathologique	217
14.1. La nosologie génétique : changements micro-architecturaux d'individus potentiellement a- ou hypochondroplasies(OMIM #100800 ou #146000)	218
14.2. La nosologie hématologique : changements micro-architecturaux dans le cadre d'une anémie	221
14.3. La nosologie métabolique : changements micro-architecturaux dans le cadre du rachitisme	224
14.4. La nosologie systémique : changements micro-architecturaux dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne (OMIM 604856)	226
14.5. La nosologie traumatique : changements micro-architecturaux d'un humérus varus	228
CHAPITRE 5 - DISCUSSION	233
15. Variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire	233
16. Variabilité pathologique de la micro-architecture osseuse trabéculaire	239
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	243
17. Optimisations méthodologiques	245
17.1. Biais d'image μ TDM	245
17.2. Protocole de sélection des VOI.....	245
17.3. Développements informatiques.....	246
18. Perspectives auxologiques	248
18.1. Le moment de la naissance	249
18.2. Croissance et biomécanique : la question de la mise en place de la marche bipède chez l'enfant.....	250
19. Perspectives en (paléo) pathologie	253
19.1. Micro-architecture et santé publique	253
19.2. Distinction taphonomie/pathologie	254
19.3. Autres questionnements	255
BIBLIOGRAPHIE :	258

LISTE DES ABREVIATIONS

2D : bidimensionel(le)(s) – deux dimensions
3D : tridimensionel(le)(s) – trois dimensions
BV/TV : *Bone volume/Total volume* – Ratio volumique d'os trabéculaire
CC : Code civil
CGCT : Code général des collectivités territoriales
Conn.D : *Connectivity density* – Densité de connectivité
CSP : Code de santé publique
DA : *Degree of anisotropy* – Degré d'anisotropie
e.g. : *exempli gratia* – par exemple
GH : *Growth hormone* – Hormone de croissance
GHIH : *Growth hormone inhibiting hormone* – Hormone inhibitrice de l'hormone de croissance
GHRH : *Growth hormone releasing hormone* – Hormone libératrice de l'hormone de croissance
Hb : Hémoglobine
HL : Histiocytose langerhansienne
IGF : *Insulin-like growth factor* – Facteur de croissance de type insulín
i.e. : *id est* – c'est à dire
IRM : Imagerie par resonance magnétique
MEC : Matrice extracellulaire
μIRM : Micro-imagerie par résonance magnétique
μTDM : Microtomodensitométri(que)
OMS : Organisation mondiale de la santé
S : Somatostatine
SES : *Serpens endocrania symetrica*
s.l. : *sensu lato* – au sens large
SMI : *Structure model index* – Forme des trabécules
s.s. : *sensu stricto* – au sens strict
TB : Tuberculose
Tb.Le : *Trabecular length* – Longueur trabéculaire
Tb.N : *Trabecular number* – Nombre de trabécules
Tb.Sp : *Trabecular separation* – Espace entre les trabécules
Tb.Th : *Trabecular thickness* – Épaisseur des trabécules
TDM : Tomodensitométri(que)
TOB : Tumeur osseuse bénigne
VOI : *Volume of interest* – Volume d'intérêt
ZAI : Zone anatomique d'intérêt

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Les cellules de l'os : ostéoblaste, ostéocyte et ostéoclaste.	33
Figure 2 - Structure et microstructure de l'os cortical et trabéculaire.....	36
Figure 3 - Détails de la troisième semaine du développement embryonnaire.....	37
Figure 4 - Modélisation des différentes phases de la croissance, de sa vitesse et de son accélération au cours du développement de la fécondation à l'âge adulte.	43
Figure 5 - Schéma simplifié de la régulation hormonale de la croissance	45
Figure 6 - Détail des différentes zones constituant le cartilage de croissance.	47
Figure 7 - Schématisation de la croissance en épaisseur des os.	48
Figure 8 - Vitesse de croissance de l'humérus en longueur et en largeur en fonction de l'âge : profil sinusoïdal de la croissance, avec une alternance de phases rapides et lentes entre croissance en longueur et croissance en largeur.	50
Figure 9 - Vitesse de croissance en longueur de l'humérus et du radius en fonction de l'âge : profil sinusoïdal de la croissance, avec une alternance de phases rapides et lentes entre radius et humérus à partir de la puberté.	51
Figure 10 - Contribution moyenne des cartilages de croissance proximaux et distaux des os longs des membres supérieurs et inférieurs à la taille adulte des os : les cartilages les plus éloignés du coude et les plus proches du genou sont les plus contributifs	51
Figure 11 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle.....	56
Figure 12 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle avec une approche irradiante	58
Figure 13 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle avec une approche non irradiante (ultrasons et IRM) ou histologique	58
Figure 14 - Type d'image analysée par histomorphométrie : coupe histologique issue d'une biopsie transiliaque.....	59
Figure 15 - Imagerie 2D par source ionisante.	60
Figure 16 - Exemple du premier modèle de scanner médical : Hounsfield et Ambrose devant l'EMI-CAT-scanner.....	60
Figure 17 - Imagerie 3D par source ionisante	61
Figure 18 - Imagerie 2D et 3D par source non ionisante.....	61
Figure 19 - Anatomie de l'humérus.....	78
Figure 20 - Changements morphologiques de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale pendant la croissance du stade fœtal à 3 ans.....	79
Figure 21 - Les collections ostéologiques européennes de référence de squelettes immatures.....	83
Figure 22 - Répartition de l'échantillon par collection et par sexe.	86
Figure 23 - Distribution par classe d'âge annuelle et par sexe du corpus d'étude dans sa globalité ...	89
Figure 24 - Distribution du corpus d'étude par phase de croissance et par sexe	90
Figure 25 - Humérus des sujets pathologiques microscannés pour notre étude	91
Figure 26 - Aspect radiologique des lésions rencontrées dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne.....	94
Figure 27 - Lésions osseuses du sujet S37 (<i>oppidum</i> de la Granède, Millau, Aveyron) attribuées à une histiocytose langerhansienne.....	95

Figure 28 - Aspect radiographique du squelette d'individus atteints d'anémie s./.....	103
Figure 29 - Cycle de synthèse et de régulation de la vitamine D, effets macroscopiques et physiologiques des carences	108
Figure 30 - Illustrations des atteintes osseuses caractéristiques du rachitisme.	109
Figure 31 - Radiographie des fémurs et des tibias du sujet S334 (35kV, 30mAS, 50mA) de Cognac-Saint-Martin.....	111
Figure 32 - Radiographie du fémur gauche et des tibias du sujet S83 de Cognac-Saint-Martin (35 kV, 30 mAS, 50 mA)	111
Figure 33 - Schématisation de la classification de Salter et Harris des fractures épiphysométaphysaires.	113
Figure 34 - Squelette du sujet nain V0945 (Middenbimster, Pays-Bas).....	122
Figure 35 - Chaînes d'obtention d'images microtomodensitométriques selon les deux systèmes possibles	126
Figure 36 - Coupe transversale de métaphyse humérale d'un sujet immature pour différents temps d'exposition par projection lors de l'acquisition à une résolution de 102 et 20,4 μm (GE eXplore locus) montrant la nette amélioration de l'image avec l'allongement du temps d'exposition et la finesse de la résolution (amélioration du ratio signal sur bruit).	127
Figure 37 - Interface de chargement des données μTDM pour les différents types de fichiers disponibles dans notre étude.....	132
Figure 38 - Interface de chargement des données μTDM pour les différents types de fichiers disponibles dans notre étude.....	133
Figure 39 - Coupe μTDM de métaphyse humérale avant (image originale, résolution de 25 μm) et après ré-échantillonnage (image ré-échantillonnée, résolution de 250 μm).	133
Figure 40 - Reconstruction 3D du volume complet (a) à pleine et (b) basse résolution et étapes de traitement de l'image.....	134
Figure 41 - Séparation virtuelle de l'épiphyse en cours de fusion de la métaphyse humérale.	135
Figure 42 - Construction des éléments de référence : le plan p et les axes $a2a1$ et $a2a3$	136
Figure 43 - Découpe et traitement des VOI.....	139
Figure 44 - Reconstruction 3D des quatre volumes d'intérêt.	140
Figure 45 - Test de l'influence de la taille des VOI	142
Figure 46 - Test de l'influence de la position du VOI.....	143
Figure 47 - Illustration de l'effet de la dégradation de l'image d'origine sur les structures trabéculaire et corticale à une résolution imposée de 25, 40, 60, 80 et 100 μm , sur la coupe centrale du microscanner de l'humérus droit du sujet embr.355.	144
Figure 48 - Illustration de l'effet de la dégradation des images sur la segmentation sur la coupe centrale du VOI2 du sujet embr.355.	146
Figure 49 - Squelettisation d'un VOI.....	150
Figure 50 - Principe de la mesure de Tb.Th au sein d'une trabécule osseuse	152
Figure 51 - Erreurs intra-observateur : distribution des points $a1$, $a2$ et $a3$ répétés dix fois sur le sujet embr.352_g	159
Figure 52 - Erreurs inter-observateurs : distribution des points $a1$, $a2$ et $a3$ répétés dix fois	164
Figure 53 - Effet des variations de la valeur seuil de niveaux de gris lors de la segmentation sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.....	170
Figure 54 - Effet des variations de la résolution des images μTDM sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.....	173

Figure 55 - Effet des variations du diamètre du VOI sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N	176
Figure 56 - Effet des variations de la position du VOI sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N	179
Figure 57 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de BV/TV entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	181
Figure 58 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Tb.Le entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	182
Figure 59 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Tb.Th entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	183
Figure 60 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Conn.D entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés.....	185
Figure 61 - Comparaison des mesures de Tb.N sur le groupe des adolescents entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	186
Figure 62 - Distribution des mesures de BV/TV en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés	188
Figure 63 - Evolution de BV/TV en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	190
Figure 64 - Distribution des mesures de Tb.Le en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés	191
Figure 65 - Evolution de Tb.Le en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	193
Figure 66 - Distribution des mesures de Tb.Th en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés	194
Figure 67 - Evolution de Tb.Th en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés	196
Figure 68 - Distribution des mesures de Tb.N en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés	197
Figure 69 - Evolution de Tb.N entre l'enfance et l'adolescence pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés.....	198
Figure 70 - Distribution des mesures de Conn.D en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés	199
Figure 71 - Evolution de Conn.D en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés.....	201
Figure 72 - Evolution de la micro-architecture osseuse trabéculaire pendant la croissance	204
Figure 73 - Evolution de BV/TV en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné	205
Figure 74 - Evolution de Tb.Th en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné	207
Figure 75 - Evolution de Tb.Le en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné	209
Figure 76 - Evolution de Tb.N en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné.	211
Figure 77 - Evolution de Conn.D en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné	213

Figure 78 - Exemple des différences micro-architecturales pendant l'adolescence entre un sujet masculin (Embr.358, collection de référence de Strasbourg) et un sujet féminin (338c/152, collection de référence de Strasbourg) d'âge identique.	216
Figure 79 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire des enfants, mort-nés (V0485 et V0486) et décédé 3 jours après sa naissance (V0884), d'une mère achondroplase ou hypochondroplase : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.N, (c) Tb.Th, (d) Tb.Le, (e) Conn.D.	219
Figure 80 - Comparaison des quatre VOI des sujets périnataux représentant le groupe nosologique génétique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.....	219
Figure 82 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant de 10 ans d'une mère achondroplase ou hypochondroplase : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b)Tb.N, (c) Tb.Th, (d) Tb.Le, (e) Conn.D. ...	220
Figure 83 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant anémique de 1,5 -2,5 ans : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.	222
Figure 84 - Comparaison des quatre VOI du sujet anémique représentant le groupe nosologique hématologique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.	223
Figure 85 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant rachitique de 0,6-1,7 ans : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.	225
Figure 86 - Comparaison des quatre VOI du sujet rachitique représentant le groupe nosologique métabolique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.	226
Figure 87 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant atteint d'histiocytose langerhansienne de 1-2,5 ans : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.....	227
Figure 88 - Comparaison des quatre VOI du sujet atteint d'histiocytose langerhansienne représentant le groupe nosologique systémique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.....	227
Figure 89 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant de 6 - 7,5 ans présentant un humérus <i>varus</i> à droite et un humérus sain à gauche : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.	229
Figure 90 - Comparaison des VOI des deux humérus (<i>varus</i> et sain) du sujet représentant le groupe nosologique traumatique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.	230
Figure 91 - Variations de la micro-architecture osseuse trabéculaire pendant la croissance : facteurs d'influence et effets sur le développement.	238
Figure 92 - Variations pathologiques de la micro-architecture osseuse trabéculaire : facteurs d'influence et effets sur le développement.	240

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Chronologie d'apparition des différents centres d'ossification primaire.....	38
Tableau 2 - Valeurs de référence du remodelage osseux (tiré de Valentin et Streffer 2002).	49
Tableau 3 - Récapitulatif des différentes techniques d'imagerie médicale associées à l'analyse de la micro-architecture osseuse.....	62
Tableau 4 - Études de la micro-architecture osseuse chez l'enfant par technique d'imagerie, localisation, classe d'âge et problématique.	65
Tableau 5 - Récapitulatif des âges de maturation de la partie proximale de l'humérus	78
Tableau 6 - Composition du corpus d'étude en fonction de la provenance de l'échantillon et du sexe	87
Tableau 7 - Informations générales sur les individus du corpus représentant la variabilité normale..	88
Tableau 8 - Composition du corpus d'étude en fonction de la phase de croissance et du sexe	89
Tableau 9 - Synthèse des cas paléopathologiques étudiés dans ce travail et représentant une certaine variabilité pathologique	90
Tableau 10 - Synthèse des cas d'histiocytose langerhansienne publiés dans la littérature scientifique	98
Tableau 11 - Cas paléopathologiques d'anémie.....	105
Tableau 12 - Liste des cas paléopathologiques de nanisme s./l. publiés dans la littérature scientifique	119
Tableau 13 - Données individuelles et pathologiques d'une mère naine et de ces cinq enfants inhumés dans le cimetière hollandais de Middenbimster	121
Tableau 14 - Paramètres d'acquisition des différents microscanners utilisés.	129
Tableau 15 - Valeurs de w , h , s pour obtenir les images dégradées à la résolution imposée pour les 5 individus sélectionnés pour les tests du biais méthodologique de l'effet de la résolution.	145
Tableau 16 - Inertie des points $a1$, $a2$ et $a3$ positionnés lors des dix répétitions intra-observateur du protocole de sélection des VOI	158
Tableau 17 - Coefficients de variation des mesures issues du positionnement ou de la construction des points $a1$, $a2$ et $a3$ lors des dix répétitions intra-observateur du protocole de sélection des VOI	158
Tableau 18 - Significativité statistique de la différence de mesure entre deux répétitions du protocole par variable.....	159
Tableau 19 - Coefficients de variation des différentes variables mesurées (BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D) lors des dix répétitions intra-observateurs du protocole de sélection des VOI.....	161
Tableau 20 - Significativité statistique de la différence de mesure de BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D entre deux répétitions du protocole	162
Tableau 21 - Inertie des points $a1$, $a2$ et $a3$ positionnés lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI	163
Tableau 22 - Coefficients de variation des mesures issues du positionnement ou de la construction des points $a1$, $a2$ et $a3$ lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI	163
Tableau 23 - Significativité statistique de la différence de mesure par variable entre deux répétitions du protocole	164

Tableau 24 - Coefficients de variation des différentes variables mesurées (BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D) lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI	166
Tableau 25 - Significativité statistique de la différence de mesure de BV/TV entre deux répétitions du protocole en contexte inter-observateur.....	167
Tableau 26 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et <i>p-valeur</i> associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la segmentation et les différentes variables mesurées	169
Tableau 27 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) ou coefficients de corrélation de Spearman (CCS) et <i>p-valeur</i> associée rendant compte de la relation et de sa significativité entre la résolution des images μ TDM et les différentes variables mesurées	172
Tableau 28 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et <i>p-valeur</i> associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la taille du VOI et les différentes variables mesurées.	175
Tableau 29 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et <i>p-valeur</i> associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la position du VOI et les différentes variables mesurées.....	178
Tableau 30 – Description du sous-échantillon permettant l’analyse des différences en fonction de la latéralité.	180
Tableau 31 – Analyse de l’effet de la latéralité sur BV/TV	181
Tableau 32 - Analyse de l’effet de la latéralité sur Tb.Le	182
Tableau 33 - Analyse de l’effet de la latéralité sur Tb.Th	184
Tableau 34 - Analyse de l’effet de la latéralité sur Conn.D	185
Tableau 35 - Analyse de l’effet de la latéralité sur Tb.N	186
Tableau 36 - Analyse de l’effet de l’âge sur BV/TV	188
Tableau 37 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs BV/TV mesurées sur les différents volumes d’intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance.....	189
Tableau 38 - Analyse de l’effet de l’âge sur Tb.Le	191
Tableau 39 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Le mesurées sur les différents volumes d’intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance	192
Tableau 40 - Analyse de l’effet de l’âge sur Tb.Th.	194
Tableau 41 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Th mesurées sur les différents volumes d’intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance.....	195
Tableau 42 - Analyse de l’effet de l’âge sur Tb.N.	197
Tableau 43 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.N mesurées sur les différents volumes d’intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance.....	198
Tableau 44 - Analyse de l’effet de l’âge sur Conn.D.....	199
Tableau 45 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Conn.D mesurées sur les différents volumes d’intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance	200
Tableau 46 - Analyse de l’effet du sexe des individus sur BV/TV	206
Tableau 47 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de BV/TV pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d’intérêt	207
Tableau 48 - Analyse de l’effet du sexe des individus sur Tb.Th.	208

Tableau 49 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Th pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt	209
Tableau 50 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur Tb.Le	210
Tableau 51 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Le pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt	211
Tableau 52- Analyse de l'effet du sexe des individus sur Tb.N.	212
Tableau 53 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.N pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt	213
Tableau 54 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur Conn.D.	214
Tableau 55 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Conn.D pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt	215

INTRODUCTION

INTRODUCTION

« L'anthropologie biologique s'attache à étudier l'Homme, ses caractéristiques biologiques, son évolution et sa diversité dans l'espace et dans le temps » (Dutour *et al.* 2005, p. 11). L'anthropobiologiste a notamment pour objectif, à travers l'identification individuelle, de redessiner l'identité des populations. Les méthodes de l'identification individuelle doivent permettre de proposer un intervalle d'âge, un sexe, une stature, de reconnaître un ensemble de traits anatomiques normaux ou pathologiques et tenter de définir des éléments de sa biographie par la lecture de son histoire osseuse ou ostéobiographie. Les développements méthodologiques reposent sur l'approfondissement des connaissances de la variabilité phénotypique dans le genre Homo. La variabilité des caractères squelettiques est soumise à des déterminismes intrinsèques et à des facteurs extrinsèques, environnementaux, socio-culturels variant dans l'espace et dans le temps. Cette variabilité s'exprime au niveau du squelette dans ses différentes fonctions (mécanique, métabolique, hématologique). Dans l'histoire biologique individuelle, trois grandes périodes sont définies: une période ontogénétique marquée par les processus de développement, une période reproductive permettant d'assurer la pérennité de l'espèce et la période de sénescence. C'est la période du développement qui va nous intéresser ici. Le développement d'un individu résulte de sa croissance et de sa maturation. La croissance est un processus quantitatif, entraînant l'augmentation du nombre et de la taille des éléments cellulaires et extracellulaires. Elle conduit un élément immature vers sa taille et sa forme définitive. La maturation est un phénomène qualitatif entraînant des modifications dans la structure, la composition et la morphologie se succédant en plusieurs états jusqu'à l'âge adulte. Ces processus sont dépendants des nombreuses interactions entre patrimoine génétique, métabolisme, nutrition, stress environnementaux et pathologiques, mais également soumis à l'influence de facteurs émotionnels, cognitifs et adaptatifs de l'enfant. Ces facteurs sont peu accessibles à l'anthropologie des populations du passé. Chacun de ces facteurs pris séparément peut avoir une influence plus ou moins directe sur la croissance, leur combinaison pouvant dérégler ces rythmes.

La croissance peut être divisée en une période prénatale et une période post-natale. Le développement prénatal du système squelettique s'initie dès les premières semaines du développement embryonnaire. Entre la quatrième et la huitième semaine, l'ensemble des éléments à l'origine d'un futur squelette mature se mettent en place, des premières différenciations cellulaires à l'apparition des premiers centres d'ossification. La croissance post-natale comporte trois grandes phases : la petite enfance, l'enfance et l'adolescence. Ces trois phases sont influencées de manières différentielles par les facteurs de croissance. La petite enfance est sous un contrôle dominant de la

nutrition alors que, pendant l'adolescence, les déterminants génétiques de la croissance sont les plus exprimés. La croissance n'est pas un processus égal et continu, mais présente des rythmes variables dans le temps et entre les parties du corps.

Les processus pathologiques, selon leur gravité, peuvent altérer et perturber la croissance. Les maladies osseuses de l'enfant peuvent survenir à tous moments du développement, de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte. Toute anomalie ou dysfonctionnement intervenant dans les processus ontogéniques ou de régulation de la croissance, dans la composition de l'os ou du cartilage, dans les fonctions systémiques de l'os, ou encore toute agression extérieure, peut entraîner un développement anormal de tout ou partie du squelette humain. En contexte archéologique, l'anthropologue peut compter uniquement sur la démarche paléopathologique pour établir un diagnostic à partir des vestiges osseux, exercice souvent difficile (Dutour 2011).

Pour qu'un caractère soit clairement identifié il est nécessaire qu'il soit suffisamment développé. Dans un contexte pathologique, un individu doit avoir vécu suffisamment longtemps pour que la maladie se développe sous sa forme la plus caractéristique. C'est ce que nous enseigne notamment le paradoxe ostéologique (Wood *et al.* 1992). Tous les individus n'ayant pas les mêmes chances de survie face au risque (hétérogénéité cachée), le squelette peut garder ou pas la trace d'une maladie, ceux qui l'expriment le plus n'étant pas les plus malades par rapport à ceux qui en décèdent avant de l'avoir exprimé. Pourtant, aussi rapide et fatale que soit l'issue de cette maladie, lorsqu'elle touche le tissu osseux, elle s'initie à une échelle bien inférieure à celle de l'observation macroscopique. Les signes observés sur un squelette sont en lien avec un dysfonctionnement de l'activité de l'une des lignées cellulaires chondroblastique, ostéoblastique ou ostéoclastiques à l'origine du tissu osseux. Il est donc nécessaire de s'intéresser à la micro-architecture de l'os pour observer leurs premiers effets.

De plus, la méconnaissance de l'impact des processus de croissance, des processus pathologiques ou des processus taphonomiques, sur la structure osseuse peut entraîner des risques d'interprétation erronée.

L'os se caractérise par sa densité et sa qualité, évaluée d'après sa micro-architecture. L'étude de la micro-architecture osseuse se situe à un niveau tissulaire et consiste en la compréhension et la connaissance de l'organisation et des relations des unités élémentaires ou structurelles du tissu osseux entre elles. L'os trabéculaire est constitué de trabécules osseuses qui forment une trame irrégulière, répondant aux contraintes de son environnement.

Les recherches relatives à la micro-architecture osseuse, principalement conduites dans le domaine biomédical, s'orientent vers la compréhension des propriétés biomécaniques de l'os en vue

de la prévention des risques fracturaires et du développement de stratégies thérapeutiques contre l'ostéoporose. Dans les sciences du passé, les études de la micro-architecture osseuse portent sur la reconstruction des comportements locomoteurs ou sur l'identification spécifique.

Très peu d'études sont consacrées à l'analyse micro-architecturale de l'os en croissance. Mais il ressort de ces études que le développement du réseau trabéculaire est dépendant de la localisation analysée, inter- ou intra-osseuse, et de l'âge des sujets. Ceci implique une variabilité potentiellement très importante. Il paraît assez évident que les maladies ont un effet important sur son développement.

Depuis leur découverte en 1895, l'exploitation des rayons X concerne de nombreux domaines d'application et a conduit à de nombreuses innovations technologiques. La microtomodensitométrie en est l'une des dernières nées. Avec une précision proche du détail histologique, elle permet d'analyser la micro-architecture osseuse sans en détruire les échantillons. Elle est donc toute indiquée pour les sciences du passé. Les avancées de la recherche en informatique permettent aujourd'hui des analyses tridimensionnelles de ces structures dont le développement se fait dans l'espace. Cependant les fonctionnalités de la 3D ne sont pas exploitées au maximum de leurs possibilités.

L'ensemble de ces considérations nous amène au constat suivant. Il nous semble que la micro-architecture osseuse trabéculaire peut répondre au questionnement de la discrimination entre un état normal et un état pathologique. En effet, une maladie avec un retentissement osseux commence toujours par des atteintes micro-architecturale. Cependant, comme pour la mise en place de toute méthode, il est nécessaire de connaître la variabilité du caractère étudié, dans notre cas, durant la période du développement.

Notre travail s'oriente autour de trois objectifs principaux :

- 1) Exploiter au mieux les fonctionnalités offertes par l'imagerie médicale et la 3D et proposer une nouvelle méthodologie tridimensionnelle de quantification et d'analyse de la microarchitecture osseuse trabéculaire, afin de minimiser les estimations et d'être au plus proche de la réalité biologique.
- 2) Développer les connaissances et la compréhension des changements micro-architecturaux de l'os trabéculaire pendant la croissance en fonction des facteurs de variabilités normales que sont l'âge et le sexe.
- 3) Aborder la discrimination normal/pathologique par la comparaison de divers cas paléopathologiques avec la variabilité micro-architecturale trabéculaire nouvellement décrite.

Notre manuscrit s'articule en cinq chapitres, suivant un développement classique.

Le premier chapitre nous permet de faire une rapide synthèse de l'histoire et de la biologie du développement du tissu osseux et de la croissance humaine, de présenter l'état de la recherche quant aux méthodes et problématiques d'études de la micro-architecture osseuse, et d'appréhender les maladies osseuses des enfants en contexte archéologique.

Le second chapitre est consacré à la justification et la présentation du matériel d'étude et *le troisième chapitre*, à celles des protocoles et développements méthodologiques.

Dans *le quatrième chapitre*, nous présentons les résultats de cette étude qui sont discutés dans le chapitre *cinquième* lequel se conclut par les perspectives de cette recherche.

CHAPITRE 1

ÉTAT DE L'ART

1. RAPPELS : BIOLOGIE DE L'OS NORMAL

1.1. Description du tissu osseux

1.1.1. Rappels histologiques

Le système squelettique est constitué de pièces osseuses articulées les unes aux autres, notamment par l'intermédiaire des cartilages. Le cartilage, l'os et la moelle osseuse sont des tissus conjonctifs spécialisés¹. Le tissu osseux se distingue du cartilage par la présence de vaisseaux sanguins et de canalicules osseux. Sa matrice extracellulaire (MEC), très abondante et très

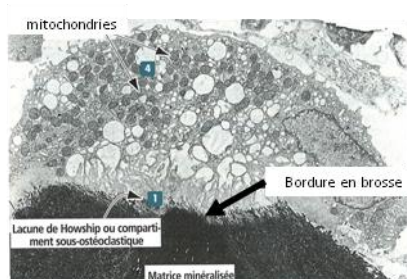
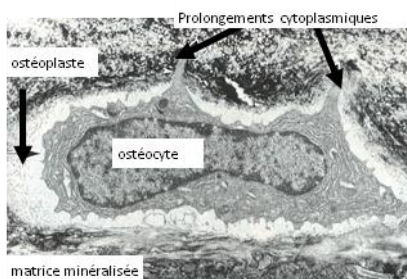
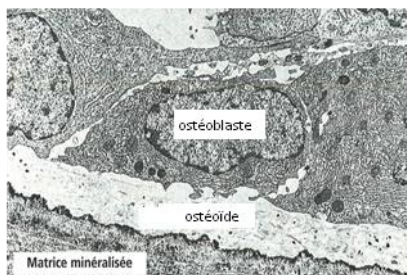


Figure 1 - Les cellules de l'os : ostéoblaste, ostéocyte et ostéoclaste (images au microscope électronique, d'après Kierszenbaum *et al.* 2006).

minéralisée, est pour la partie organique (35%), une combinaison de collagènes, de glycoprotéines et de protéoglycanes et pour la partie inorganique (65%), composée essentiellement d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) et de carbonate de calcium (CaCO_3). Les fibres de collagène de type I sont les plus abondantes et sont responsables de la force de tension. Cette MEC organisée en lamelles entoure les quatre types de cellules du tissu osseux : les cellules ostéogéniques, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes (Figure 1) (Berthet 2006 ; Kierszenbaum *et al.* 2006 ; Tortora *et al.* 2007).

(1) Les cellules ostéogéniques (ou cellules bordantes) sont des cellules souches dérivant du mésenchyme. Elles sont présentes dans la couche interne du périoste, dans l'endoste et les vaisseaux sanguins de l'os. Elles sont les seules capables de se diviser, et se transforment en ostéoblastes.

(2) Les ostéoblastes sont les cellules productrices de la matrice osseuse. Une fois prisonnières de

¹ Les tissus conjonctifs, par leur matrice extracellulaire, participent au maintien de la forme des organes et à la cohésion des tissus. Il peut s'agir *s.l.* des tissus de soutien ou adipeux et *s.s.* des tissus constitués de fibroblastes et d'une MEC contenant du collagène (Berthet, 2006).

leur sécrétion, les ostéoblastes deviennent des ostéocytes. Elles présentent toutes les caractéristiques histologiques des cellules produisant beaucoup de protéines.

- (3) Les ostéocytes sont les cellules osseuses matures. Elles maintiennent les fonctions cellulaires du tissu osseux. Elles se situent dans des logettes (ostéoplastes) entre les lamelles osseuses et présentent des prolongements cytoplasmiques qui leur permettent de communiquer avec le réseau sanguin et donc de se nourrir.
- (4) Les ostéoclastes sont des cellules issues de la fusion de plusieurs monocytes. Ils sont plurinucléés, présents dans l'endoste, et jouent un rôle dans la résorption osseuse.

L'os s'individualise en deux types : l'os compact (ou cortical) et l'os spongieux (ou trabéculaire) (Figure 2) représentant respectivement près de 80 % et 20 % du squelette (Valentin et Streffer 2002).

1.1.2. *Rappels physiologiques*

Pour le bon fonctionnement du corps, le tissu osseux remplit des fonctions de soutien, de protection, de stockage (homéostasie² minérale et gestion des triacylglycérols), une fonction hématopoïétique (formation des cellules sanguines) et joue un rôle important dans la mobilité du corps (Tortora *et al.* 2007). La résistance de l'os aux forces de tension, *i.e.* sa flexibilité, est dépendante de sa constitution et notamment de la quantité de fibres de collagène. La dureté de l'os est dépendante de la quantité de sels minéraux cristallisés et incorporés (Tortora *et al.* 2007). L'os se caractérise par sa densité et sa qualité, évaluées d'après son architecture, les degrés de minéralisation, de remodelage et l'accumulation de microlésions (Lespessailles *et al.* 2006). La densité minérale osseuse et la micro-architecture reflètent à la fois le statut « sanitaire » et les compétences mécaniques de l'os (Isaksson *et al.* 2011). Le tissu osseux est, à la différence d'autres, un tissu (plus ou moins) anisotrope (*i.e.* ses caractéristiques changent en fonction de la direction de l'espace choisi, et dépendent des besoins fonctionnels et des charges mécaniques appliquées à la structure) (Griffith et Genant 2008).

1.1.3. *L'os cortical*

L'os cortical est le tissu osseux mécaniquement le plus solide. Les rôles de protection et de soutien lui incombent. Ainsi pour un os très robuste comme le fémur, l'os cortical contribue pour 40 à 60 % de sa résistance globale (Bousson *et al.* 2004 ; Mulhern et Ubelaker 2009). L'ostéon ou

² « Ensemble des régulations qui maintiennent une certaine constance des caractères physiques et chimiques du milieu intérieur d'un organisme ou d'une cellule, malgré les variations des conditions extérieures. » (Berthet 2006).

système de Havers est l'unité structurale du tissu osseux compact (Figure 2a). Il est représenté pour la première fois en 1677 mais n'est décrit qu'en 1691 (Cooper *et al.* 2003), et peut faire plusieurs millimètres de long pour un diamètre d'environ 200 μm . L'ostéon se compose d'un canal central (canal de Havers) autour duquel s'organisent des lamelles de MEC concentriques. Les ostéocytes, localisés dans des lacunes entre les lamelles osseuses, communiquent entre eux par des canalicules. Les vaisseaux sanguins, les canaux lymphatiques et les nerfs pénètrent dans l'os horizontalement par les canaux perforants (ou canaux de Volkmann) et rejoignent ceux des canaux de Havers pour atteindre ensuite la cavité médullaire (Tortora *et al.* 2007). Les lamelles interstitielles entre les ostéons sont des fragments d'ostéons qui ont été partiellement détruits lors du remaniement osseux.

Les ostéons s'orientent selon les lignes de contrainte (reflétant la direction des charges supportées par les éléments osseux en particulier et le corps en général). Le changement d'orientation de ces lignes est en relation avec l'acquisition de la marche, des entraînements physiques intenses, ou encore à des fractures et déformations physiques (Tortora *et al.* 2007). Taille et nombre d'ostéons sont en à mettre en relation avec l'adaptation du système squelettique aux charges infligées pendant la locomotion (Mulhern et Ubelaker 2009).

En fin de maturation osseuse et chez des sujets adultes, il y a peu de variations dues à l'origine géographique, à l'âge ou au sexe des individus quant à la surface (en section transversale) des ostéons et au diamètre du canal de Havers. Lorsque des variations s'observent, elles sont deux à trois fois plus importantes entre les canaux de Havers qu'entre les ostéons eux-mêmes. Cependant, il semble qu'une tendance séculaire existe dans cette variabilité, la section des ostéons serait plus petite au Pléistocène récent (Pfeiffer 1998). Les facteurs environnementaux contribueraient plus à cette variabilité que les facteurs génétiques, bien qu'un déterminisme génétique permette d'expliquer les différences entre espèces de vertébrés.

1.1.4. L'os trabéculaire

L'os trabéculaire constitue la majeure partie des os courts et des os plats et forme une mince couche autour de la cavité médullaire. Dépourvu d'ostéon, il est constitué de travées ou trabécules³ osseuses qui forment une trame irrégulière. Elles ont une forme se situant entre le plateau parfait et le cylindre parfait, dont l'épaisseur moyenne est comprise entre 100 et 150 μm et qui entourent des espaces de 0,5 à 1 mm de large (Parfitt 1987). Ces espaces contiennent de la moelle osseuse rouge, faisant de l'os trabéculaire le site de l'hématopoïèse.

³ Terme employé dans ce travail.

Les ostéocytes (contenus dans les lacunes inter-lamellaires) sont nourris par diffusion à partir des capillaires sanguins de la cavité médullaire. Les trabécules s'orientent le long des lignes de contraintes (Tortora *et al.* 2007), de fait la structure trabéculaire change beaucoup pendant la croissance et s'adapte aux variations de tension et de compression de l'os. Une fois le squelette mature, une décroissance continue de 25 à 45 % de la masse osseuse trabéculaire se produit (Valentin et Streffer 2002). L'os trabéculaire répond fortement aux stimuli métaboliques avec un taux de remodelage à l'âge adulte six à huit fois supérieur à celui de l'os cortical (Valentin et Streffer 2002 ; Carballido-Gamio et Majumbar 2006).

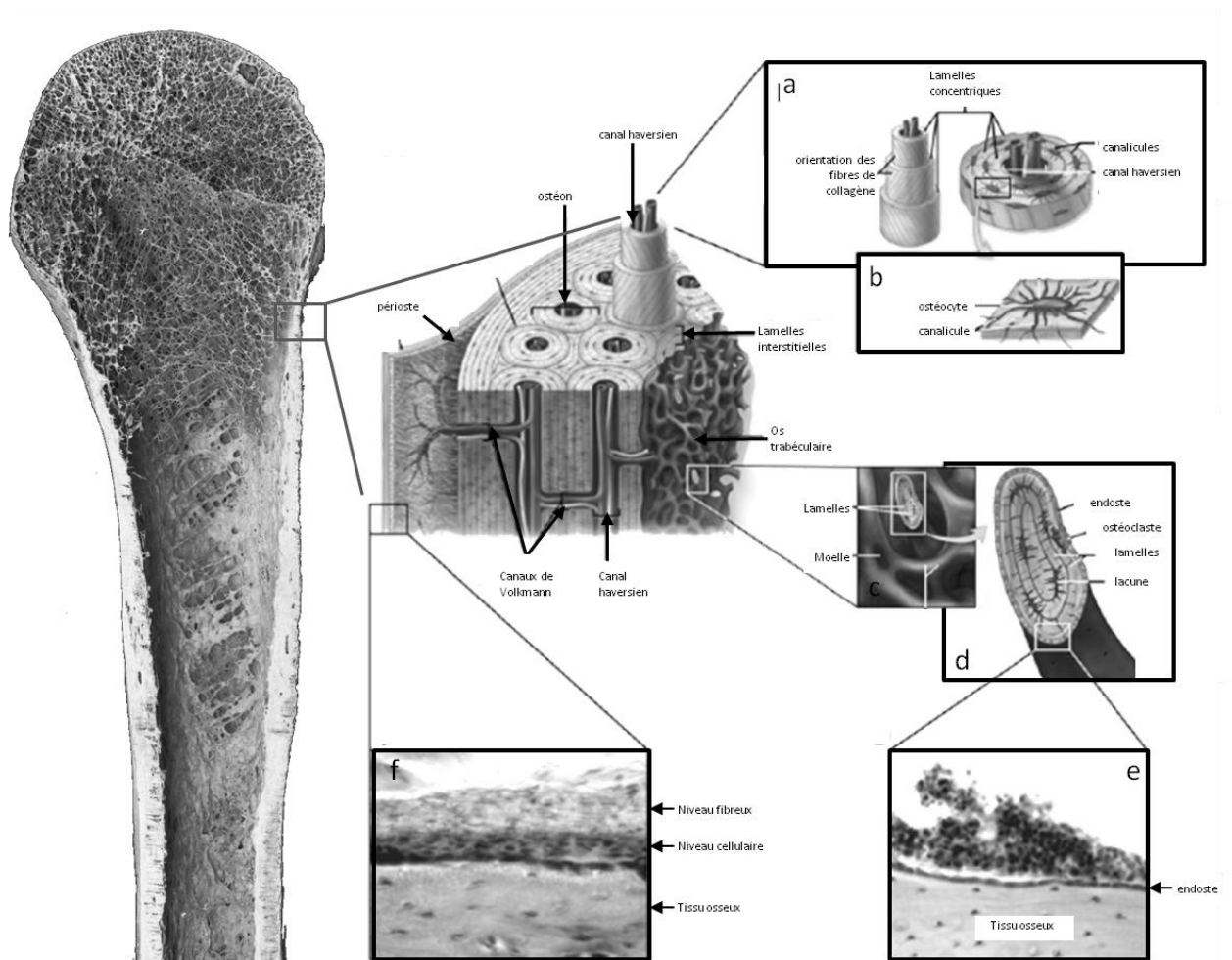


Figure 2 - Structure et microstructure de l'os cortical et trabéculaire : (a) détail d'un ostéon, (b) détail d'un ostéocyte, (c) détail de l'organisation de l'os spongieux, (d) détail de l'organisation trabéculaire, (e) détail de la paroi de l'os trabéculaire, (f) détail de l'organisation du périoste (d'après Kierszenbaum *et al.* 2006).

1.2. Formation du tissu osseux

1.2.1. Embryologie du système squelettique⁴

À la fin de la 2^e semaine de développement, le disque embryonnaire est constitué de deux feuillets et devient tridermique pendant la 3^e semaine avec la mise en place du mésoblaste, préparant l'organogenèse⁵. C'est ce troisième feuillet cellulaire qui est à l'origine de tous les éléments squelettiques du corps. Pendant la 3^e semaine du développement embryonnaire, le mésoblaste se différencie en trois parties : para-axiale, intermédiaire et latérale. Une métamérisation s'initie et le mésoblaste para-axial s'individualise en somites (au 40^e jour, 42 à 44 somites se sont formées). Les somites sont à l'origine de l'ensemble du squelette de l'appareil locomoteur et se définissent comme des amas de cellules mésoblastiques à disposition métamérique « disposés » par paire de part et d'autre de la corde dorsale (Figure 3). Au cours de la 4^e semaine du développement, les somites se différencient, le long de la crête neurale, en sclérotomes (à l'origine de la colonne vertébrale et de la base du crâne), myotomes (à l'origine de la musculature squelettique) et dermatomes (à l'origine du derme). Les sclérotomes se constituent de cellules pouvant se différencier en fibroblaste, chondroblaste ou ostéoblaste.

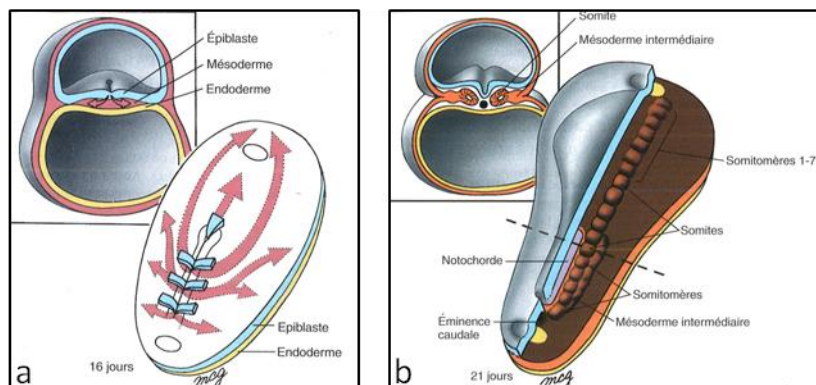


Figure 3 - Détails de la troisième semaine du développement embryonnaire : (a) formation du feuillet cellulaire à l'origine des structures osseuses et (b) individualisation des somites (tirées de Larsen et Dhem 2003).

Au niveau de certains métamères (région cervico-dorsale, C5-C8, et lombo-sacrée, L1-L3) une migration latérale de cellules mésoblastiques s'opère, conduisant au 24^e jour à la formation des bourgeons des membres supérieurs et au 28^e jour, à ceux des membres inférieurs. Les bourgeons sont constitués par un massif cellulaire. Chaque membre est formé d'un axe mésodermique

⁴ Ce paragraphe est écrit à partir des informations issues de deux sources, Larsen et Dhem 2003 et le site web suivant : <http://cvtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie/Animentre/Animentre1.html>

⁵ Processus de formation des différents organes de l'embryon.

recouvert d'une coiffe ectodermique, le long du bord distal du membre le bourgeon s'épaissit pour former une crête ectodermique apicale. À la fin de la 5^e semaine, la partie proximale des bourgeons se développe et s'allonge repoussant la palette (future main ou pied) vers l'extérieur. Une différenciation cellulaire individualise des massifs myoblastiques, des éléments mésenchymateux qui se condensent au centre du membre. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblaste, et donnent les ébauches cartilagineuses des os autour de la 7^e semaine. En même temps, les précurseurs des cavités articulaires se mettent en place et l'individualisation des doigts s'effectue par apoptose. Pendant la 8^e semaine, les membres constitués de trois segments se fléchissent, entraînant la formation des coudes et des genoux. De plus une rotation à 90° s'opère vers l'extérieur et l'intérieur du corps respectivement pour les membres supérieurs et inférieurs. L'ossification primaire s'initie entre la 7^e et la 12^e semaine (Tableau 1). Le développement des membres inférieurs est légèrement en retard sur celui des membres supérieurs. L'identité des segments des membres est corrélée au temps pendant lequel le mésenchyme a été soumis à l'influence de la crête ectodermique apicale.

Le squelette axial se développe à partir des sclérotomes individualisés autour de la corde dorsale donnant rachis et cage thoracique. Les ceintures s'individualisent depuis les bourgeons des membres. Le crâne dérive des premiers sclérotomes et de la différenciation des arcs pharyngiens.

Tableau 1 – Chronologie d'apparition des différents centres d'ossification primaire.

Semaine du développement <i>in utero</i>	Mise en place des centres d'ossification primaire de
7 ^e semaine	Clavicule, humérus, radius, ulna
8 ^e semaine	Fémur, tibia
9 ^e semaine	Scapula, ilium
10 ^e semaine	Métapodes, phalanges
Entre 15 ^e et 20 ^e semaine	Ischium, pubis
16 ^e semaine	Calcanéus

1.2.2. L'ostéogenèse

Deux types d'ossification sont observés : l'ossification membraneuse (ou intramembraneuse) et l'ossification enchondrale (ou endochondrale, ou cartilagineuse). La première assure le remplacement direct du mésenchyme par l'os. La seconde est le processus par lequel l'ossification se fait à partir d'une matrice cartilagineuse (Tortora *et al.* 2007). Les os du squelette appendiculaire se forment par ossification enchondrale sauf pour les clavicules, qui comme les os de la voûte crânienne, se forment par ossification membraneuse (Larsen et Dhem 2003).

- *L'ossification membraneuse*

L'ossification membraneuse se réalise en quatre étapes :

(1) La formation du centre d'ossification se fait sous l'influence de messagers chimiques, les cellules mésenchymateuses se regroupent et se différencient en cellules ostéogéniques. Au milieu du centre les ostéoblastes sécrètent la MEC non minéralisée : la matière ostéoïde. Elle est déposée autour des ostéoblastes et les recouvre. Autour du centre d'ossification d'autres cellules ostéogéniques se divisent et forment de nouveaux ostéoblastes.

(2) La calcification intervient ensuite et la sécrétion de matière ostéoïde cesse. Elle se minéralise par apposition de calcium, phosphate et autres sels minéraux, les ostéoblastes sont devenus des ostéocytes. Il n'y a pas de croissance interstitielle.

(3) La formation des trabécules osseux se fait par fusion des centres d'ossification.

(4) Enfin, le périoste se forme par condensation et différenciation du mésenchyme sur la face externe de l'os. Les couches superficielles de tissu spongieux sont remplacées par de l'os compact par sécrétion continue de matrice osseuse dans l'os spongieux primaire. Si l'épaississement des trabécules ne se fait pas, l'os reste spongieux et les espaces se différencient en tissu hématopoïétique. L'os réticulaire (os immature désorganisé avec un réseau irrégulier de fibre de collagène dans lequel les ostéocytes n'ont pas d'orientation particulière) devient lamellaire et les couches externe et interne du tissu conjonctif deviennent périoste et endoste (Kierszenbaum *et al.* 2006 ; Tortora *et al.* 2007).

- *L'ossification enchondrale*

L'ossification enchondrale comprend six étapes :

(1) Après la condensation en bâton du mésenchyme axial, lors du développement intra-utérin, les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes en réponse à des facteurs de croissance et sécrètent la MEC (composée de collagène et protéoglycanes). Il s'agit d'un dépôt de cartilage hyalin (le périchondre) autour de cette condensation.

(2) Les chondroblastes deviennent des chondrocytes lorsqu'ils sont entourés de MEC. La division continue des chondroblastes entraîne la croissance en longueur du modèle. Les croissances interstitielle et en largeur se font par les chondroblastes du périchondre qui sécrètent la MEC en périphérie. Les chondrocytes de la région centrale s'hypertrophient et la MEC commence à se calcifier. Ils sécrètent des facteurs de croissance endothéliale vasculaire stimulant la formation de vaisseaux sanguins en provenance du périchondre. Les chondrocytes meurent et laissent des espaces libres dans la MEC calcifiée.

(3) Les cellules mésenchymateuses (ostéogéniques) du périchondre se différencient en ostéoblastes formant le périoste. Il se forme une virole osseuse primaire par dépôt osseux à la surface de la diaphyse et elle s'épaissit au rythme des différenciations ostéoblastiques dans des couches de plus en plus périphériques. De façon synchrone à l'angiogenèse⁶, le noyau cartilagineux inclus dans la virole se transforme pour donner un réseau trabéculaire par migration des cellules mésenchymateuses ostéogéniques. Les ostéoblastes différenciés s'accumulent en surface du cartilage et sécrètent le tissu ostéoïde.

(4) Les ostéoclastes se mettent en place dégradant ainsi le tissu spongieux pour former la cavité médullaire au fur et à mesure de la croissance.

(5) Lié à l'angiogenèse, il n'y a pas de cavité médullaire qui se forme au niveau des épiphyses, l'ossification se déroule vers l'extérieur et les centres secondaires d'ossification se forment.

(6) Le cartilage hyalin qui recouvre les épiphyses devient articulaire, entre l'épiphyse et la métaphyse il constitue la plaque épiphysaire, également nommé cartilage de conjugaison, cartilage de croissance ou physe (Larsen et Dhem 2003 ; Kierszenbaum *et al.* 2006 ; Tortora *et al.* 2007).

2. LA CROISSANCE

2.1. Historique et définitions

Le développement d'un individu résulte de deux phénomènes distincts et complémentaires que sont la croissance et la maturation. La croissance et la maturation sont les résultats des processus cellulaires révélés par une augmentation du nombre et de la taille des cellules et l'augmentation des espaces intercellulaires. Ces processus sont dépendants de l'interaction entre les gènes, les processus hormonaux, la nutrition et les stress environnementaux. Si ces considérations correspondent au développement général d'un individu, il en est de même pour le développement osseux. La fusion des épiphyses aux diaphyses représente le terme de la maturité squelettique et l'arrêt de la croissance physiologique des os en longueur (Ulijaszek *et al.* 1998). Le développement fait également référence à une certaine variété de composantes : sociale, émotionnelle, cognitive, ainsi que l'adaptation de l'enfant à sa culture, lesquels sont pour la plupart inaccessibles en anthropologie biologique.

La première étude de la croissance humaine date du début du 16^e siècle (Scammon 1927). Le 18^e siècle marque le début des « grandes premières » en termes d'étude de la croissance. Il peut

⁶ Formation des vaisseaux sanguins durant le développement embryonnaire, la réparation d'une blessure, la formation et la régénération d'un tissu ou le développement d'une tumeur (Berthet 2006).

s'agir de théorie ; comme Stöller qui en 1729 définit des processus tels que le « *catch-up growth* ⁷ », identifie des biais tels que l'effet des analyses longitudinales et transversales, l'influence de la variabilité et l'importance de l'échantillonnage (Tanner 1998). Il peut également être question de travail empirique, à l'instar de Buffon menant la première étude longitudinale, qui a conduit à l'identification biologique de processus tels que la puberté (Buffon 1777). Le 19^e siècle voit apparaître les premières études transversales (Quételet 1835) et un intérêt grandissant de l'étude de la croissance humaine avec notamment l'impact des différences de classes sociales ou l'évolution séculaire (Tanner 1998). Avec l'apparition des laboratoires d'anatomie et l'organisation de plus en plus efficace du monde hospitalier, le nombre d'études sur la croissance augmente de manière exponentielle (Scammon 1927). Parmi les axes abordés, la croissance squelettique concerne près de 15% des recherches conduites (Scammon 1927). L'étude de la croissance s'institutionnalise et s'organise, Godin définit alors en 1919 l'auxologie comme l'étude scientifique de la croissance (Godin 1919). Une deuxième phase d'augmentation du nombre des études auxologiques a eu lieu à partir des années 1930 en Amérique et des années 1960 en Europe (Tanner 1998 ; Garcin *et al.* 2010). C'est donc naturellement que des tentatives de modélisation de la croissance ont été faites. La plupart des premières lois mathématiques adaptées à la modélisation de la croissance ont été proposées dans la première moitié du 19^e siècle (Pineau 1965).

De nombreux travaux ont ainsi été menés et plusieurs définitions de la croissance ont été données. Elle a été présentée comme :

- « Le résultat d'un accroissement dans l'espace du nombre et de la dimension des cellules » (Godin 1903)
- « Un phénomène quantitatif se traduisant par la modification progressive de la valeur de diverses mesures corporelles. L'évolution de la croissance conduit à des individus de formes différentes » (Maresh 1970)
- « Un processus continu et généralement régulier sur une longue période malgré l'existence de variations chez certains enfants » (Eleventh et Tanner 1990)
- « Un processus qui produit la variabilité » (Hoppa et Fitzgerald 1999)
- « Un processus quantitatif avec une augmentation de la taille (en longueur et en largeur) » (Berthet 2006)
- « Des changements morphologiques et physiologiques de la conception jusqu'à l'âge adulte » (Susanne 1991)
- « L'augmentation en taille du corps ou de ses parties » (Ulijaszek *et al.* 1998)

⁷ Processus permettant de rattraper les retards de croissance.

- L'allongement et le modelage des diaphyses, l'ossification, la fusion et la disparition des cartilages de conjugaison (Maresh 1970).

Toutes ces définitions sont justes mais incomplètes. Une combinaison de ces définitions pourrait être proposée ainsi : la croissance humaine est un processus quantitatif, continu et généralement régulier sur une longue période, qui résulte d'une augmentation du nombre et de la taille des éléments cellulaires et extracellulaires, entraînant la modification progressive des mesures corporelles. Elle conduit un élément immature vers sa taille adulte et son évolution conduit à des individus de formes différentes.

La maturation, quant à elle, est un phénomène qualitatif entraînant des modifications dans la structure, la composition et la morphologie, se succédant en plusieurs états jusqu'à l'adulte. La maturation d'un individu vivant se juge par la présence ou l'absence de signes pubertaires, leur vitesse d'évolution dans le temps, leurs apparitions synchrones, leurs concordances, les dosages hormonaux et l'ossification (Sempé et Masse 1965). Elle fait référence au timing de la progression vers l'état biologique mature (Ulijaszek *et al.* 1998). L'évolution de la maturation est la même pour tous, sauf dans les cas pathologiques. De plus, elle est plus difficilement freinée ou accélérée par le milieu (environnement, socioculturel, *etc.*) dans lequel se développe le corps. Croissance et maturation sont deux phénomènes qui sont liés. La maturation endocrinienne conditionne la vitesse de croissance des segments corporels (Maresh 1970). La croissance contribue à la compréhension de la maturation corporelle et de ses aspects biochimiques et psychologiques (Susanne 1991).

Pour le développement osseux, la maturation se résume à l'état fusionné des épiphyses aux diaphyses. Une fois la maturation atteinte, la croissance en longueur des os s'arrête.

2.2. Les différentes phases de la croissance

La croissance peut se diviser en deux grandes périodes :

(1) La croissance prénatale qui se compose elle-même de deux phases, le développement embryonnaire et le développement fœtal, et ;

(2) La croissance post-natale répartie en trois phases : la petite enfance (de la naissance à 3 ans), l'enfance (de 3 ans à la puberté) et l'adolescence (de la puberté à la fin de la croissance) (Hamill *et al.* 1977 ; Sempé *et al.* 1979 ; Karlberg 1989).

La courbe de croissance, de son commencement (dès la fécondation) à sa fin (période post-pubertaire) peut se modéliser par une succession de courbes en S (définie par Gompertz en 1825), ou courbe logistique (définie par Verhulst-Pearl en 1838). Ce type de courbe est caractérisé par un point d'inflexion (changement d'orientation de la courbe) et une asymptote (valeur maximale atteinte et non dépassée) (Tanner 1960 ; Pineau 1965). Cette modélisation se compose de 2 courbes en S (Figure 4).

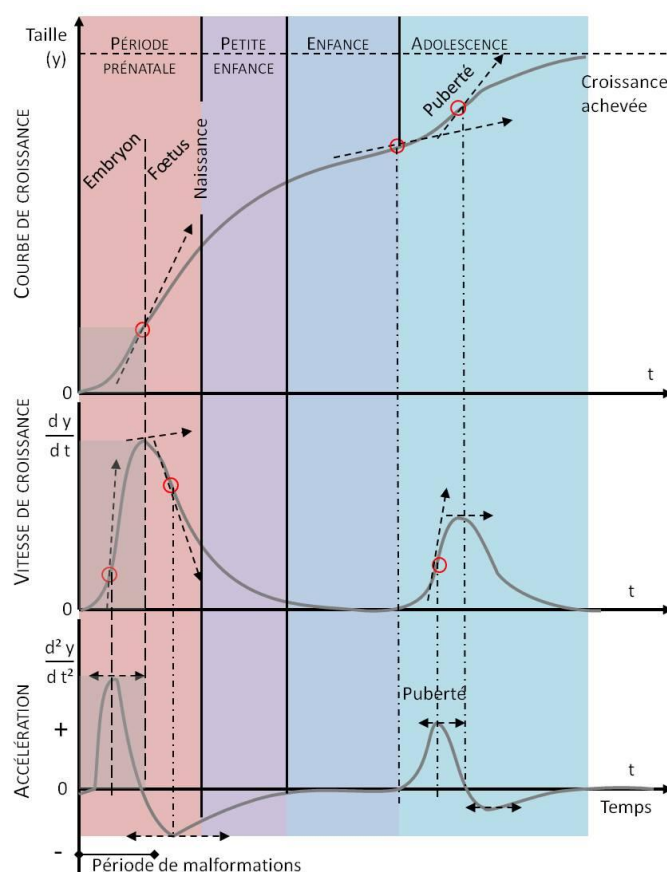


Figure 4 - Modélisation des différentes phases de la croissance, de sa vitesse et de son accélération au cours du développement de la fécondation à l'âge adulte (d'après Pineau 1965).

La première partie de la courbe de croissance (première courbe en S - Figure 4) correspond à la croissance prénatale et une partie de la croissance post-natale. Son point d'inflexion correspond à la transition entre le développement embryonnaire (accélération positive, concavité de la courbe vers l'axe de la taille) et le développement fœtal (marqué par une diminution de la vitesse). Aucun changement n'est noté au moment de la naissance, même s'il s'agit d'un événement particulier qui pourrait être pensé comme remarquable sur la courbe de croissance. Cependant une chute de la vitesse de croissance est notée à 35 semaines de gestation. Pour beaucoup de fœtus naissant avant terme, la période de 36 à 40 semaines pourrait être facultative ; une tendance évolutive pourrait se dessiner ici (Guihard-Costa 1993).

La seconde courbe (Figure 4) correspond à la période pubertaire, dont le point d'inflexion correspond au passage de la puberté. Le raccordement entre ces deux courbes constitue un autre point d'inflexion qui correspond à la période prépubertaire et donc à la fin de l'enfance.

Selon Godin (1903) « la puberté est cette phase de la croissance où le *germen* mûr provoque une nouvelle élaboration embryonnaire du *soma* afin de mûrir à son tour et de parfaire aussi à la fonction de reproduction ». Elle correspond à la période à partir de laquelle apparaissent les caractères sexuels secondaires (représentée sur la modélisation par la deuxième phase d'accélération positive) et qui se termine une fois la capacité de reproduction acquise. Elle regroupe un ensemble de phénomènes morphologiques, physiologiques et psychologiques et marque également le début de l'adolescence (Pineau 1965 ; Sempé *et al.* 1979).

Les différentes phases de la croissance se caractérisent donc par un gain de taille, par des variations de vitesse et par des changements dans son accélération. La vitesse de croissance (ou accroissement) est le nombre de centimètres ou de millimètres acquis par unité de temps. L'accélération de la croissance, différente de l'accroissement, représente le nombre de centimètres acquis dans l'année n par rapport à l'année $n-1$ (Sempé *et al.* 1979). Des variations très différentes sont notées au cours de la vie, particulièrement à la naissance où 30 % de la taille adulte est acquise alors que moins de 5 % du temps total de croissance s'est écoulé (Pineau 1965). Même si la période pubertaire, pourtant plus longue, contribue seulement pour environ 20 % de la taille adulte, elle est aussi responsable de la majorité du dimorphisme sexuel (Hauspie *et al.* 1985).

La courbe de croissance à l'échelle pluriannuelle du développement individuel semble présenter la croissance comme un processus continu. Cependant il a été montré que la croissance staturale d'un individu en bonne santé, pour les deux premières années, est caractérisée par de brèves poussées qui durent moins d'un jour et stagne le reste du temps (Lampl 1993). Il en est de même pendant l'adolescence (Lampl et Johnson 1993). Les phases de non croissance correspondent à 90 - 95 % du temps (Lampl 1993), s'accordant avec des études menées sur le cycle cellulaire, et les mécanismes inhibiteurs de la croissance cellulaire (Chany *et al.* 1993).

2.3. La régulation hormonale de la croissance

La croissance est influencée par de nombreux facteurs tels que les facteurs de croissance et plus particulièrement les hormones, notamment l'hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*, somatotrophine, ou hormone somatotrophe), les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels (androgènes et œstrogènes) entre autres (Bogin 1988 ; Nicolino et Forest 2001 ; Sherwood 2006). La sécrétion de chacune de ces hormones est contrôlée par un système de régulation (Figure 5). La

sécrétion de la plus importante d'entre elle, la GH, est également liée au cycle du sommeil ; généralement une heure après le début du sommeil profond, diminuant progressivement ensuite (Sherwood 2006). Les premières années de la croissance sont les plus sensibles et les plus critiques, il existe une relation forte entre croissance infantile et taux hormonaux (Burns *et al.* 1981).

La GH est sécrétée en mode pulsatile depuis la glande pituitaire (ou hypophyse, glande endocrine située à la base du crâne, nichée dans la selle turcique de l'os sphénoïde). Elle stimule l'épaississement et l'allongement des os ainsi que l'activité des ostéoblastes et la prolifération des cellules des cartilages de croissance. Elle agit également sur les somatomédines (facteurs de croissance de type Insuline ou IGF, *Insuline-like Growth Factor*) (Sherwood 2006). Elle est régulée par deux peptides hypothalamiques, la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) et la somatostatine

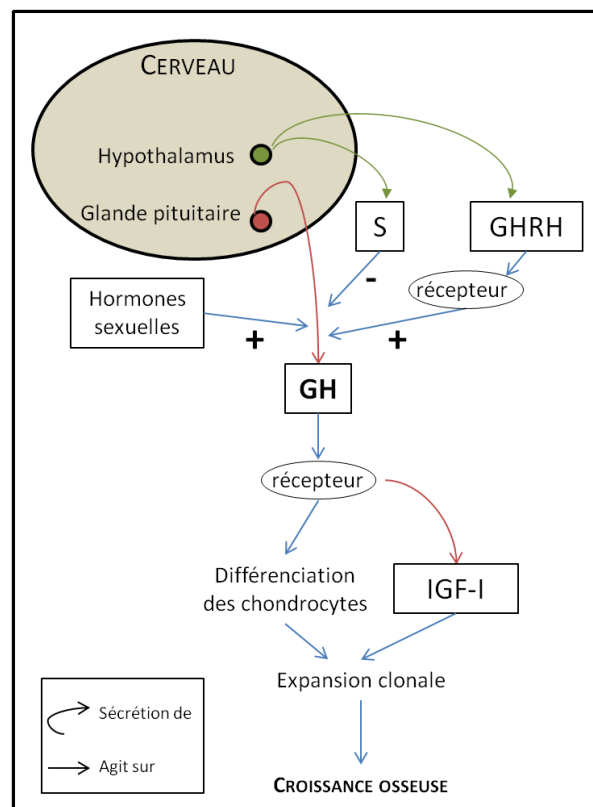


Figure 5 - Schéma simplifié de la régulation hormonale de la croissance (S : Somatostatine, GHRH : *Growth Hormone Releasing Hormone*, GH : *Growth Hormone*, IGF-I : *Insuline-like Growth Factor de type I*).

(S – ou GHIH, *Growth Hormone Inhibiting Hormone*). La GHRH induit la synthèse et la sécrétion de la GH alors que la somatostatine en inhibe la sécrétion et est donc également impliquée dans la fréquence de sécrétion pulsatile de la GH. Un pic de sécrétion de GH est généré par une réduction du taux de somatostatine dans le système hypophysaire, associé à une augmentation de la concentration de GHRH (Hindmarsh 1998 ; Sherwood 2006).

La GHRH induit la synthèse et la sécrétion de GH en se fixant sur un récepteur spécifique. La liaison de la GHRH avec son récepteur entraîne une série de réactions qui aboutit à la transcription du gène de la GH. Le schéma de la croissance d'un individu est lié au schéma pulsatile de sécrétion de GH. Il y a une relation dose dépendante entre la quantité de GH sécrétée sur une période de vingt-quatre heures et le taux de croissance de l'individu (Hindmarsh 1998).

Les récepteurs à GH sont présents dans la quasi-totalité du corps, ils induisent un large éventail de réactions incluant notamment la croissance des os longs. L'association de la GH avec son récepteur permet également la transcription d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) dans le foie et sa sécrétion dans le sang (Sherwood 2006). La sécrétion de ce facteur de croissance conduit à l'expansion clonale des lignes de chondrocytes du cartilage de croissance et donc la croissance osseuse (Hindmarsh 1998).

Pendant la puberté, la croissance des os longs est toujours influencée par GH, IGF-1 et les stéroïdes sexuels, même si ce sont ces derniers (testostérone et œstradiols) qui sont responsables du pic de croissance pubertaire. Les hormones sexuelles influencent la sécrétion de GH au niveau hypothalamique et pituitaire. Testostérone et œstradiol augmentent l'amplitude des pulses de GH sans en altérer la fréquence (Hindmarsh 1998). De plus, l'œstrogène induit à terme la minéralisation des épiphyses (Nicolino et Forest 2001 ; Sherwood 2006).

La vitesse de croissance est proportionnelle à la concentration de testostérone qui favorise la stimulation du cartilage de croissance par l'intermédiaire de la GH, et elle est négativement corrélée après le pic pubertaire et donc positivement liée à la fusion des épiphyses (Zemel et Katz 1986). Dans des conditions nutritionnelles favorables, la taille semble essentiellement régulée génétiquement (Fischbein 1983).

2.4. Croissance des membres, croissance des os

2.4.1. La croissance en longueur

La plaque épiphysaire d'un os en croissance comprend quatre zones (Figure 6) qui sont :

(1) La zone cartilagineuse au repos ou zone de réserve : les chondrocytes y sont dispersés et entourés de MEC. Elle maintient la cohésion entre épiphyse et métaphyse.

(2) La zone de prolifération : les chondrocytes y sont empilés en colonnes et leur prolifération assure la croissance en longueur.

(3) La zone d'hypertrophie : les chondrocytes y atteignent leur maturité complète.

(4) La zone ostéogène est le lieu de la calcification de la MEC et de la mort des chondrocytes. La zone de cartilage calcifiée fait partie de la nouvelle diaphyse osseuse au moment où les ostéoblastes colonisant la remplacent par une matrice osseuse.

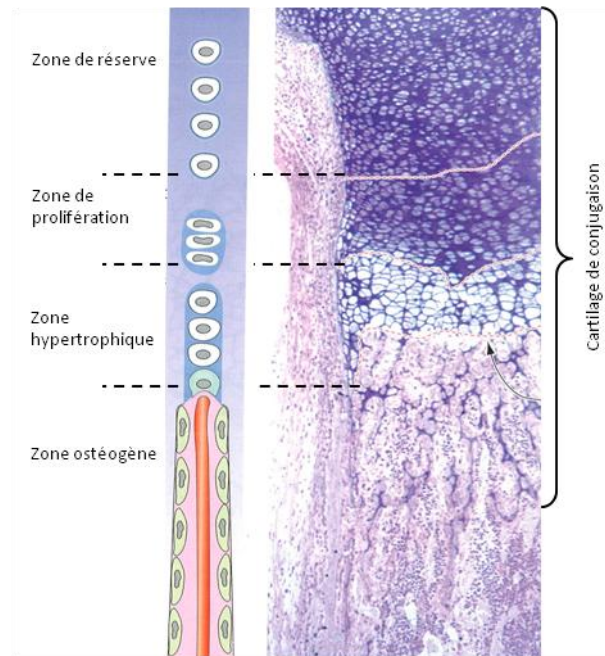


Figure 6 – Détail des différentes zones constituant le cartilage de croissance (d'après Kierszenbaum *et al.* 2006).

Il y a un phénomène de fuite en avant du cartilage qui entraîne la croissance en longueur de l'os. Dans la zone proliférative, le chondron constitue l'unité fonctionnelle de croissance. Dans la zone hypertrophique, les chondrocytes grossissent et s'isolent les uns des autres en formant des *septa* longitudinaux et transversaux. Ces *septa* de matrice cartilagineuse se calcifient et entraînent la mort des chondrocytes. Les ostéoblastes y déposent le tissu ostéoïde, les ostéoclastes aidant à éliminer les résidus de chondrocytes et les restes de matrice calcifiée (la calcification de la MEC cartilagineuse se fait par le dépôt de collagène de type X). L'os spongieux apparaît dans la partie centrale du modèle cartilagineux (Kierszenbaum 2006). L'activité de ce cartilage permet la croissance en longueur et son épaisseur reste la même. Elle est remplacée à la fin de la croissance par du tissu osseux et devient alors la ligne épiphysaire (Tortora et Derrickson 2007).

2.4.2. La croissance en épaisseur

Le tissu osseux ne peut croître en épaisseur que par une apposition périphérique qui comprend plusieurs étapes (Figure 7) :

(1) Les cellules de la surface interne du périoste se différencient en ostéoblastes, s'entourent de MEC et deviennent des ostéocytes. Ceci entraîne la formation de crêtes osseuses de part et d'autre des vaisseaux sanguins du périoste.

(2) Les crêtes se rapprochent et fusionnent. Le sillon devient un tunnel, à l'intérieur le périoste devient l'endoste.

(3) Les ostéoblastes de l'endoste sécrètent de nouvelles lamelles vers l'intérieur en direction des vaisseaux, conduisant à la formation d'un nouvel ostéon.

(4) Les ostéoblastes du périoste génèrent la formation des lamelles circonférentielles (Tortora et Derrickson 2007).

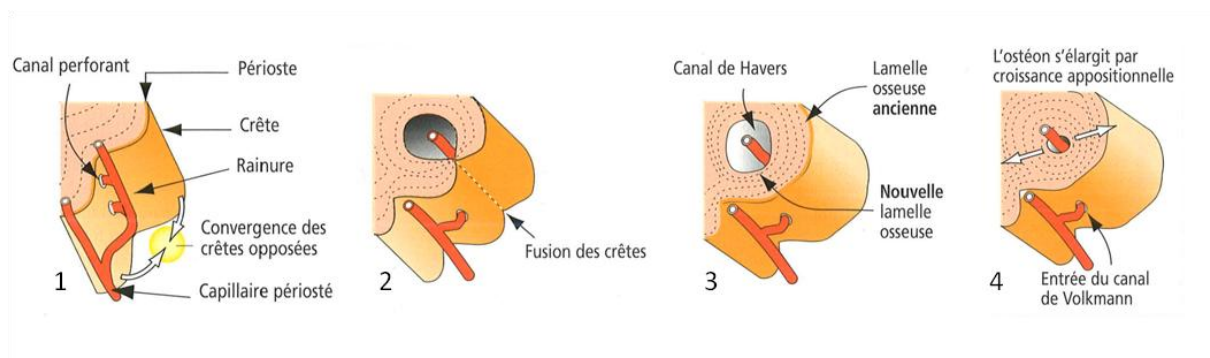


Figure 7 - Schématisation de la croissance en épaisseur des os (tirée de Kierszenbaum *et al.* 2006).

Une érosion ostéoclastique produit un élargissement de la cavité médullaire en même temps que la croissance en largeur. Le processus d'ossification inclut la croissance, le modelage et le remodelage régulés par les ostéoblastes et les ostéoclastes sous l'influence de la parathormone et de la vitamine D₃ (Kierszenbaum 2006).

2.4.3. Le remodelage osseux

Le remodelage osseux se divise en deux étapes : la résorption osseuse (action des ostéoclastes) et le dépôt osseux (action des ostéoblastes). Le remodelage fait référence à un phénomène local qui change la taille et la forme de certaines structures osseuses (Valentin et Streffer 2002). Il se fait à des vitesses différentes dans le corps (*e.g.* l'extrémité distale du fémur est remplacée tous les quatre mois alors que la diaphyse fémorale n'est jamais entièrement remaniée) (Tortora et Derrickson 2007) et varie en fonction de l'âge et du tissu osseux (Tableau 2). Un ostéoclaste se fixe à la surface de l'endoste ou du périoste, et entame son travail de digestion en creusant de petits tunnels ou lacunes (lacunes de Howship) dans le tissu osseux. La matière dégradée est assimilée par endocytose et libérée par exocytose dans les espaces interstitiels (Tortora et

Derrickson 2007). Les lacunes sont ensuite colonisées par les ostéoblastes qui entament un nouveau dépôt de matière ostéoïde, qui se minéralisera par la suite.

Tableau 2 - Valeurs de référence du remodelage osseux (tiré de Valentin et Streffer 2002).

Âge	Taux de remodelage (%/an)	
	Os cortical	Os spongieux
Nouveau-né	300	300
1 an	105	105
5 ans	56	66
10 ans	33	58
15 ans	19	35
Adulte	3	18

2.4.4. Les facteurs de croissance

La croissance osseuse est modulée par des cycles de régulation dépendant de divers éléments que sont :

(1) Les minéraux : calcium et phosphore (nécessaires en grande quantité), magnésium, fer et manganèse (nécessaires en plus faible quantité) ;

(2) Les vitamines : la vitamine D (essentielle à l'absorption du calcium et à la minéralisation des os), la vitamine C (contribue à la synthèse du collagène et à la différenciation des ostéoblastes en ostéocytes) ;

(3) Les hormones : les facteurs de croissance analogues à l'insuline (- IGF - sécrétés par le tissu osseux et le foie sous l'influence de la GH, ils stimulent les ostéoblastes), les hormones thyroïdiennes (T3 et T4, agissent sur les ostéoblastes), la parathormone (joue un rôle dans la régulation de la calcémie lors d'une diminution de celle-ci), la calcitonine (hormone thyroïdienne, joue le rôle inverse de la parathormone) ;

(4) Les stéroïdes sexuels : testostérone et œstrogènes (stimulent l'activité des ostéoblastes et la sécrétion de MEC) (Tortora et Derrickson 2007).

GH et hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement osseux normal, à la croissance en longueur (GH), à l'ostéogenèse et à la maturation osseuse (hormones thyroïdiennes). Les androgènes accélèrent croissance et maturation, aboutissant à la fermeture des cartilages de conjugaison.

2.4.5. Rythmes de croissance des membres

Sur l'ensemble du développement d'un individu la croissance peut sembler être un processus continu, ce qu'elle n'est pourtant pas. En effet, à une échelle plus petite, il existe une cyclicité de la croissance et de la maturation post-natale aussi bien que des sauts dans la croissance linéaire. Tout ceci est variable d'un segment à l'autre ou sur l'ensemble de l'individu (Ulijaszek *et al.* 1998). La croissance staturale est donc composite et différentielle. *In utero*, la croissance de la tête et du tronc est plus importante que celle des membres. L'inverse est observé pendant l'enfance. Pendant la puberté, le développement des membres inférieurs est terminé avant l'atteinte de la taille adulte (Pineau 1965 ; Nicolino et Forest 2001). Les rythmes de croissance en largeur et en longueur sont différents entre les os des membres supérieurs et inférieurs (Depreux et Fontaine 1951). La croissance des membres s'arrête avant celle du tronc. Les vitesses de croissance sont également différentes entre les os. Pour les os longs, le fémur a la croissance la plus rapide, alors que le radius croît le moins vite (Maresh 1970). Les rythmes varient tout au long de la croissance et les proportions changent. Au cours de la puberté, les proportions des membres supérieurs par rapport à la stature restent les mêmes mais diminuent par rapport au tronc. Pour exemple, l'accroissement du bras suit un profil sinusoïdal (Figure 8) avec une alternance de phase de croissance rapide et lente (alternance semestrielle lissée lorsqu'elle est annuelle), la proportion du bras par rapport à la longueur du membre est constante (42 %).

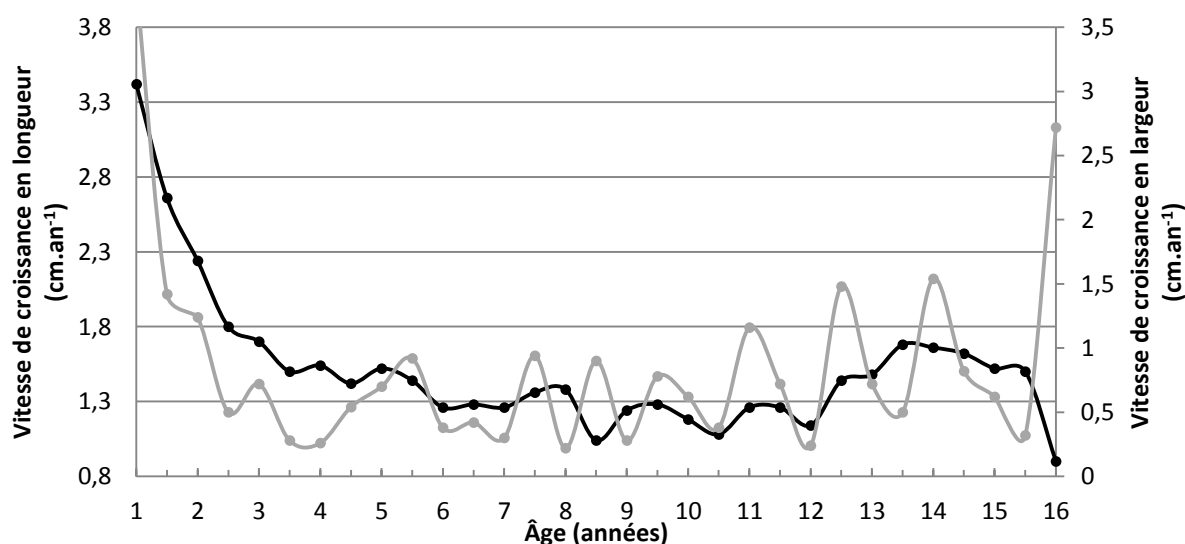


Figure 8 - Vitesse de croissance de l'humérus en longueur (courbe noire) et en largeur (courbe grise) en fonction de l'âge : profil sinusoïdal de la croissance, avec une alternance de phases rapides et lentes entre croissance en longueur et croissance en largeur (graphique produit d'après les données de Maresh 1970).

L'accroissement de l'avant-bras est semblable à celui du bras, cependant une alternance de phases lentes et rapides entre bras et avant-bras est notée (Figure 9). La phase de croissance lente en longueur pourrait aussi correspondre à une phase de croissance rapide en largeur (Figure 8) (Godin 1903 ; Maresh 1970).

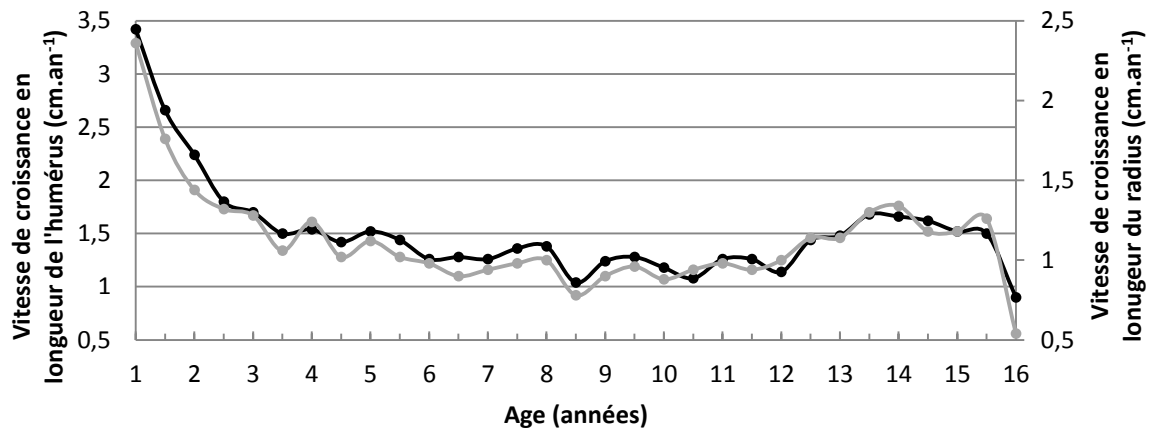


Figure 9 - Vitesse de croissance en longueur de l'humérus (courbe noire) et du radius (courbe grise) en fonction de l'âge : profil sinusoïdal de la croissance, avec une alternance de phases rapides et lentes entre radius et humérus à partir de la puberté (graphique produit d'après les données de Maresh 1970).

Déjà à la fin du 19^e siècle, il était connu que la croissance n'était pas égale aux deux extrémités d'un os long. Selon un procédé expérimental, la loi suivante est établie :

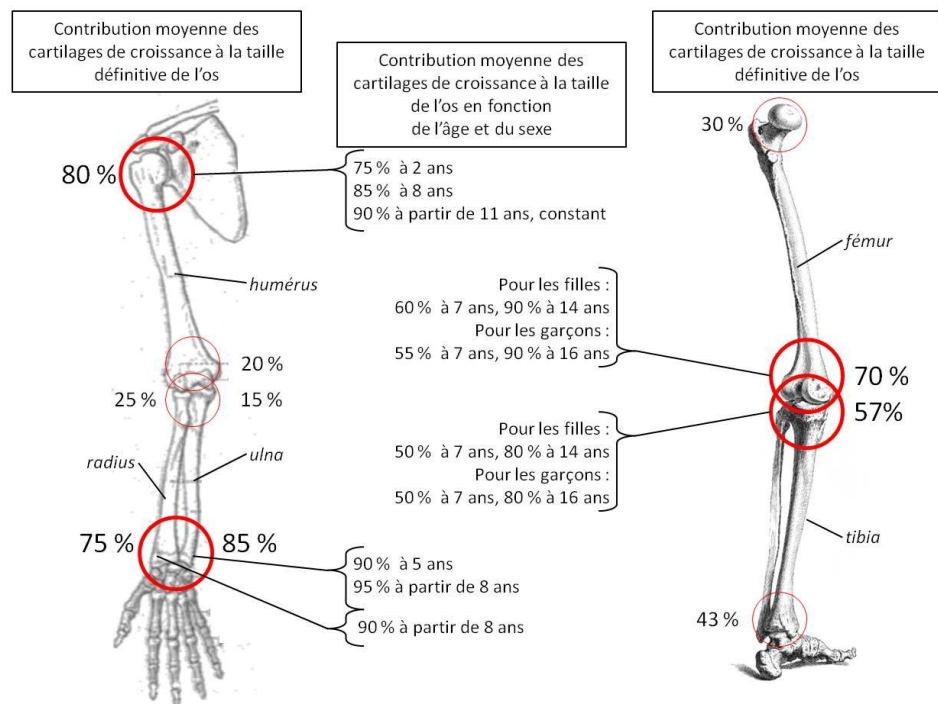


Figure 10 – Contribution moyenne des cartilages de croissance proximaux et distaux des os longs des membres supérieurs et inférieurs à la taille adulte des os : les cartilages les plus éloignés du coude et les plus proches du genou sont les plus contributifs (d'après les données de Pritchett 1991 et 1992).

« Au membre supérieur pour les os du bras et de l'avant, c'est l'extrémité éloignée du coude qui s'accroît le plus. Au membre inférieur, au contraire, pour les os de la cuisse et de la jambe, c'est l'extrémité éloignée du genou qui s'accroît le moins » (Ollier 1863, p. 16). La contribution en terme production osseuse de chaque physe a pu être quantifiée pour le membre supérieur (Pritchett 1991) et pour le membre inférieur (Pritchett 1992), confirmant la loi précédente (Figure 10).

2.5. Facteurs de variabilité de la croissance (sexe, nutrition, variations séculaires, milieu socio-économique, activité physique)

Les variations populationnelles de taille ou d'accroissement sont dues à un ensemble de facteurs héréditaires et environnementaux (Bogin 1988). Même si la taille maximale à laquelle peut prétendre un individu est fixée héréditairement (Gillot et Bernard 1965) une grande variabilité est notée dans la taille de l'individu ou de ses parties. Dès le début de la croissance, la variabilité se matérialise par une répartition en éventail de la distribution des tailles. Une distribution gaussienne se retrouve à chacun des âges donnés (Pineau 1965).

Une certaine différence est notée entre la taille adulte des filles et des garçons. Elle est due à la durée de la période de l'enfance, plus courte chez les filles. Le gain de taille à la puberté ne représente respectivement que 7 et 9 % de la taille totale de l'individu. La période pubertaire arrivant plus tôt chez les filles, la croissance s'arrête également plus tôt. Elle est vue comme un régulateur de la cessation de croissance plus qu'un facteur influençant le gain de taille (Karlberg 1998). La maturation pubertaire commence de façon variable de 9 à 15 ans chez les filles et de 11 à 18 ans chez les garçons (Maresh 1970).

Des groupes d'origine géographique différente, dans un contexte socio-économique et environnemental semblable, présentent des moyennes de tailles équivalentes. Cependant, des variations au niveau des proportions des parties du corps sont observables. Seule une origine génétique de cette variabilité explique ces différences dans la taille des segments (Bogin 1988). Avant l'adolescence la croissance est plus sensible à l'environnement. Des enfants issus de populations ayant des potentiels génétiques différents, mais vivant dans des environnements similaires, tendent à avoir la même taille. Pendant l'adolescence, les déterminants génétiques de la croissance sont plus exprimés et les différences entre populations sont visibles pour un même environnement. Il y a moins de variation pour un même contexte socio-économique, alimentaire, environnemental pendant l'enfance que pendant l'adolescence d'un individu, impliquant à nouveau l'aspect génétique (Frisancho *et al.* 1980 ; Kimura 1984). Tout cela reste sous le joug de l'évolution (Bogin 1988).

En dehors de la régulation intrinsèque hormonale, des variations dues au sexe et à l'origine géographique (génétiquement contrôlées), de nombreux autres facteurs peuvent influencer la croissance. Pour les plus importants, il s'agit de la nutrition, des infections, des stress environnementaux et des stress sociaux. Les comportements culturels peuvent également influencer la croissance (Johnston 1998).

La malnutrition entraîne des retards de croissance et de maturation (Frisancho *et al.* 1970 ; Bogin et Macvean 1983). Le bon déroulement de la croissance nécessite l'apport suffisant de quarante-huit éléments essentiels⁸ (Guthrie 1986). Des carences en ces éléments peuvent être la cause de retard ou de dysfonctionnements (*e.g.* carence en iode, (Greene 1973). Les périodes de sous-alimentation ou de famine survenant lors d'épisodes de conflits ou de guerre, ont entraîné des ralentissements dans la croissance des individus et des diminutions des moyennes de la taille adulte (Markowitz 1955 ; Billewicz et McGregor 1982 ; Kimura 1984). Le lien entre saison et qualité et/ou quantité de nourriture a également montré son importance dans les variations de croissance (Billewicz et McGregor 1982). L'action de la nutrition sur la croissance n'aura pas le même impact pour toutes les périodes de développement, les besoins énergétiques sont variables en fonction de l'âge. La période de la petite enfance est essentiellement contrôlée par la nutrition, les besoins spécifiques à la croissance représentent 44 % des apports à l'âge de 3 mois mais seulement 2 % à l'âge de 2 ans (Susanne 1993). Sans aller jusqu'à une alimentation réduite entraînant des carences, un apport calorique insuffisant aura également des effets négatifs sur le développement (Bailey *et al.* 1984). Alors, même si la relation entre nutrition et croissance est évidente, elle reste tout de même complexe puisque l'alimentation se définit culturellement (Susanne 1993). L'alimentation est un lien entre le contexte socio-économique et la croissance. Des relations entre salaire et comportements alimentaires ont été montrées même si à l'heure actuelle, elles tendent à diminuer surtout entre les milieux urbains et ruraux. De même, l'évolution des pratiques alimentaires (apports de minéraux, augmentation de la consommation en sucre, changement de la part protéique, *etc.*) conduit à des variations dans les schémas de croissance (Takahashi 1984 ; Froment 1986).

L'environnement a une importance majeure sur le développement des individus, qu'il s'agisse du lieu de vie comme l'altitude (Frisancho et Baker 1970 ; Clegg *et al.* 1972 ; Stinson 1982), le milieu rural ou urbain (Meredith 1979 ; Malina *et al.* 1981 ; Steegmann Jr 1985), le climat (Newman 1953 ; Roberts 1953 ; Froment et Hiernaux 1984) ou le temps d'exposition au soleil (Vincent et Dierickx 1960 ; Marshall 1975 ; Bogin 1978). Le statut socio-économique dans lequel un enfant va se développer peut facilement engendrer des variations de sa croissance (Bielicki *et al.* 1981 ; Malina *et al.* 1981 ; Bielicki et Welon 1982).

⁸ Élément non fabriqué par l'organisme et qui entraîne des défauts de croissance s'il est éliminé de l'alimentation.

Des variations séculaires sont démontrées au niveau des processus de croissance et du gain de taille, elles entraînent un gain de 2 cm tous les 10 ans et une avance de l'âge de la puberté (Mareš 1970 ; Deheeger et Rolland-Cachera 2004) conduisant à un contrôle de la taille maximale pouvant être atteinte (Pineau 1965). Une réduction de l'écart de taille entre les individus de classes sociales extrêmes a été démontrée entre les années 1960 et 1980 entraînant un rattrapage de la taille des individus moins aisés. Cependant le taux d'évolution séculaire n'est pas similaire pour toutes les catégories sociales (Vercauteren 1993). L'augmentation de la stature tend à stagner, une augmentation totale de 10 cm en moyenne en 90 ans a été relevée, avec un accroissement linéaire de 1900 à 1960, et une diminution de l'accroissement des années 1960 à 1990 avec gain de 7 mm tous les 10 ans. Il semble que ce ralentissement tend vers une asymptote ; des variations régionales sont notées (Pineau 1993). Buffon, dans son Histoire naturelle de l'homme, avait déjà mis en évidence qu'au même âge, les enfants contemporains étaient plus grands que ceux des générations passées. Ils présentent une avance de l'âge de la puberté, la taille adulte est seulement plus vite atteinte, touchant plus les milieux socio-économiques défavorisés (Pineau 1965).

D'autres facteurs plus minoritaires tels que l'activité physique peuvent avoir une influence. Un entraînement sportif régulier n'a pas d'effet apparent sur la stature atteinte et le taux de croissance à quelques exceptions près, même s'il semble qu'une activité régulière améliore la minéralisation osseuse. De jeunes athlètes pratiquant des sports différents montrent des variations de leur maturité squelettique et tendent à avoir un âge squelettique en avance sur l'âge chronologique. Les danseuses ou les gymnastes, par exemple, sont en retard sur leur âge chronologique, à l'inverse des nageuses (Malina 1998).

Chacun de ses facteurs pris séparément peut avoir une influence ou une action directe sur la croissance, cependant la plupart du temps il s'agit d'une combinaison de deux ou plusieurs qui entraîne de véritable dérèglement des rythmes de croissance (King et Ulijaszek 1999). Selon Bogin (1988), il est faux de considérer que l'un des facteurs génétiques ou environnementaux est plus important que l'autre dans son impact sur la croissance humaine. Tous ces éléments sont étroitement liés et dépendent les uns des autres.

2.6. Paléoaurologie

La croissance des individus varie au cours du temps. L'étude de la croissance des populations du passé ou paléoaurologie (Tillier 2000) a pour objectifs de comprendre les changements dans la croissance des individus en identifiant leurs causes et évaluer leurs conséquences tentant ainsi de

donner des indications jusqu'à l'impact de contextes socio-économiques et culturels sur le développement du corps. Cependant, la paléoaurologie est sujette à paradoxe. Pour les populations actuelles (vivantes), les données peuvent être longitudinales alors qu'elles sont par définition uniquement transversales pour les populations du passé. Ces informations transversales tirées du registre ostéologique sont les seules disponibles pour établir des normes et juger de l'évolution séculaire. La transversalité engendre des résultats moins marqués que ceux issus des données longitudinales (Tanner 1960). En effet, le mélange des cycles de croissance, pour lesquels il existe une variabilité du moment de la croissance maximale, lisse les courbes moyennes (Pineau 1965). De plus, il faut garder à l'esprit que les enfants étudiés et inclus dans les études paléoaurologiques sont décédés. La cause de leur décès peut entraîner des biais dans les interprétations, car ils ne sont pas forcément représentatifs d'un développement normal. Enfin, bon nombre d'informations ne sont pas directement disponibles, sinon inaccessibles, par l'étude des ossements, telles que des différences génétiques ou sociales entre populations. L'influence de l'origine géographique peut être moins importante que les différences socio-économiques. L'ensemble de ces considérations doit faire nuancer certaines interprétations.

3. ANALYSE DE LA MICRO-ARCHITECTURE OSSEUSE

3.1. Objets et problématiques d'études rencontrés dans la littérature

Aucune définition claire n'est réellement établie pour dire ce qu'est la micro-architecture osseuse. En biologie, les études menées peuvent se faire à différentes échelles : au niveau de l'organisme, du système, de l'organe, du tissu ou de la cellule. L'étude de la micro-architecture osseuse se situe au niveau tissulaire et consiste en la compréhension et la connaissance de l'organisation et des relations des unités élémentaires ou structurelles du tissu osseux entre elles (les ostéons pour l'os compact, et les trabécules osseuses pour l'os spongieux). Cependant il semble que pour la majorité des références de la littérature traitant de la micro-architecture osseuse, cette dernière ne se définisse que pour l'os spongieux.

Les premières observations de la micro-architecture osseuse, relativement anciennes, ont permis de poser les bases de la biomécanique osseuse. H. von Meyer et K. Culmann en 1867 ont décrit l'orientation des travées et l'ont mise en relation avec des lignes de contraintes. J. Wolff (1892) a ajouté que celles-ci se modifient si les contraintes changent, définissant la loi portant son nom. W. Roux a été le premier à définir un mécanisme cellulaire à ce phénomène ce qui est confirmé par J.

Koch en 1917 qui a également suggéré que l'os est formé pour une adaptation maximale avec une masse minimale de matériaux (Chappard 2010).

Actuellement, l'étude de la micro-architecture osseuse est en plein essor et intéresse de nombreux domaines. Une rapide analyse bibliométrique sur la base de données *Scopus*⁹ avec les mots clés « *microarchitecture of bone* » illustre ce point.

Un total de 1720 résultats a été trouvé, pour une période allant de 1969 à 2014. C'est à partir des années 1990 que l'intérêt porté à ce sujet commence à prendre de l'ampleur, avec une augmentation exponentielle jusqu'à aujourd'hui, mais c'est à partir des années 2000 que le tournant est décisif (Figure 11). Pour la majorité des productions scientifiques, il s'agit de travaux médicaux ou biomédicaux (plus de 1200 références, la structure publiant le plus étant l'Inserm¹⁰), publiés pour beaucoup dans l'une des quatre revues spécialisées : *Bone*, *Journal of Bone and Mineral Research*, *Osteoporosis International* et *Calcified Tissue International*. L'analyse des mots clés référencés dans ces articles fait apparaître la problématique majoritaire pour laquelle la micro-architecture est étudiée : la recherche pour le traitement de l'ostéoporose (près de 800 articles comprennent ces mots clés qui ont la plus grande incidence : *human*, *bone density*, *female*, *osteoporosis*, *controlled study*).

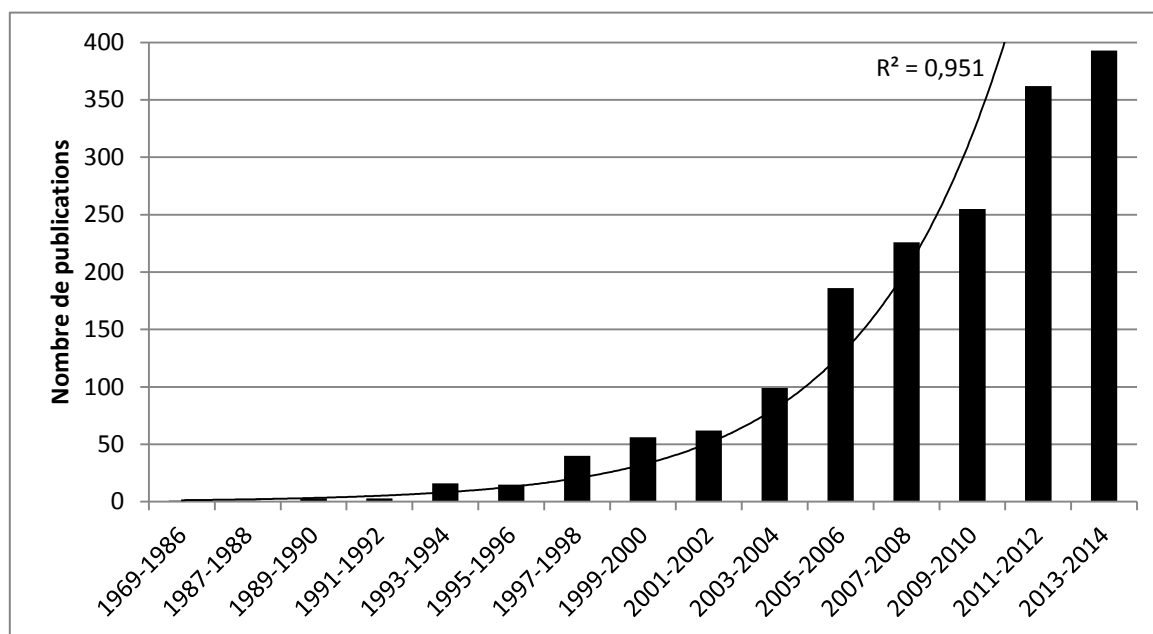


Figure 11 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle.

La recherche médicale s'oriente donc quasi-exclusivement vers la compréhension des propriétés mécaniques de l'os (Carter et Spengler 1978 ; Choi et Goldstein 1992 ; Ulrich *et al.* 1999 ; Mosekilde

⁹ Base de données transdisciplinaire de l'éditeur scientifique Elsevier, www.scopus.com

¹⁰ Institut national de la santé et de la recherche médicale, France

2000 ; Pistoia *et al.* 2002 ; Hoc *et al.* 2006 ; Fritsch et Hellmich 2007 ; Peck et Stout 2007) pour notamment mieux connaître et prévenir les processus fracturaires (Kleerekoper *et al.* 1985 ; Recker 1993 ; Ciarelli *et al.* 2000 ; Nalla *et al.* 2003 ; Doblaré *et al.* 2004 ; O'brien *et al.* 2005 ; Melton Iii *et al.* 2007) et plus particulièrement pour appréhender leur évolution dans un contexte de sénescence (Marcus 1991 ; Silva et Gibson 1997 ; Khosla *et al.* 2006 ; Stauber et Müller 2006a ; Akhter *et al.* 2007 ; Burket *et al.* 2011). Ceci permet des avancées dans le développement de biomatériaux (Stupp et Braun 1997 ; Liu et Ma 2004 ; Wei et Ma 2004 ; Hutmacher *et al.* 2007). La compréhension des maladies comme l'ostéoporose nécessite de tester les traitements par l'observation de leur effet sur la microstructure de l'os animal (Boyce *et al.* 1996 ; Shiraishi *et al.* 2002 ; Pearce *et al.* 2007 ; Cano *et al.* 2008) et humain (Reginster *et al.* 1994 ; McClung *et al.* 1998 ; Carbonare *et al.* 2001 ; Dempster *et al.* 2001 ; Riggs et Parfitt 2005 ; Chen *et al.* 2007 ; Cano *et al.* 2008).

La littérature scientifique traitant de la micro-architecture osseuse ne concerne pas seulement la recherche médicale ou biomédicale, mais intéresse également, à un niveau plus modeste, la paléontologie et l'anthropologie. Quelques références traitant de la micro-architecture osseuse de diverses espèces paléontologiques et actuelles sont notamment disponibles sur l'effet des comportements locomoteurs (Schaffler et Burr 1984 ; Ryan et Ketcham 2005), sur l'utilisation à des fins d'identification spécifique (Lieberman 1997 ; Hillier et Bell 2007 ; Martiniakova *et al.* 2007) ou ontogénique (Erickson et Tumanova 2000 ; Starck et Chinsamy 2002 ; Mulhern et Ubelaker 2003 ; Erickson 2005).

3.2. Outils et méthodes d'étude de la micro-architecture osseuse

L'analyse bibliométrique a objectivement rendu compte de l'intérêt porté à la micro-architecture osseuse pour laquelle plusieurs techniques sont employées. Trois catégories d'images sont analysées dans le domaine médical encore à l'heure actuelle : l'imagerie qui peut être qualifiée de directe (microscopie et analyse de coupe histologique ou histomorphométrie), l'imagerie par source irradiante (absorptiométrie, radiographie et tomographie) et l'imagerie par source non irradiante (IRM, ultrason). Toutes ces approches présentent des avantages et des inconvénients pour l'étude de la micro-architecture osseuse, que nous allons détailler (Tableau 3, p. 62). L'analyse bibliométrique révèle le déclin des techniques histologiques et non irradiantes, au profit des techniques utilisant les rayons X pour l'étude de la micro-architecture osseuse (Figures 12 et 13). Ce déclin est peut-être à mettre en relation avec les inconvénients de ces méthodes, destructives pour les méthodes histologiques, analyses bidimensionnelles (2D) sur une zone réduite pour les méthodes par ultrasons, proposant des résolutions moins adaptées pour les méthodes par résonance magnétique (Tableau 3, p. 62).

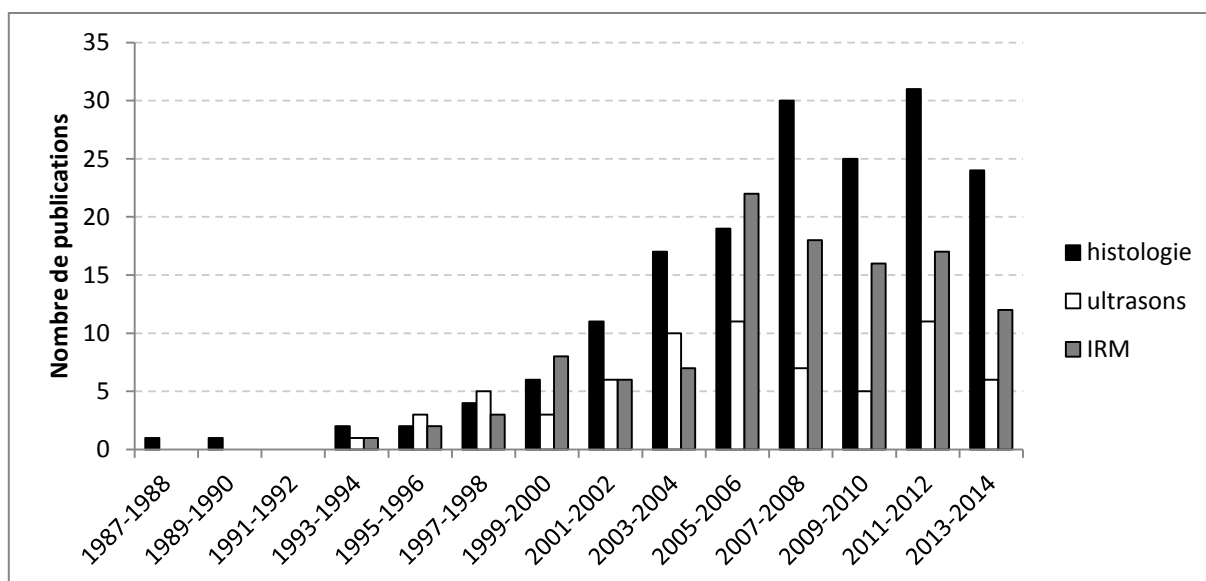


Figure 13 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle avec une approche non irradiante (ultrasons et IRM) ou histologique. (Recherche de la technique utilisée dans les mots clés, histologie = histologie et histomorphométrie)

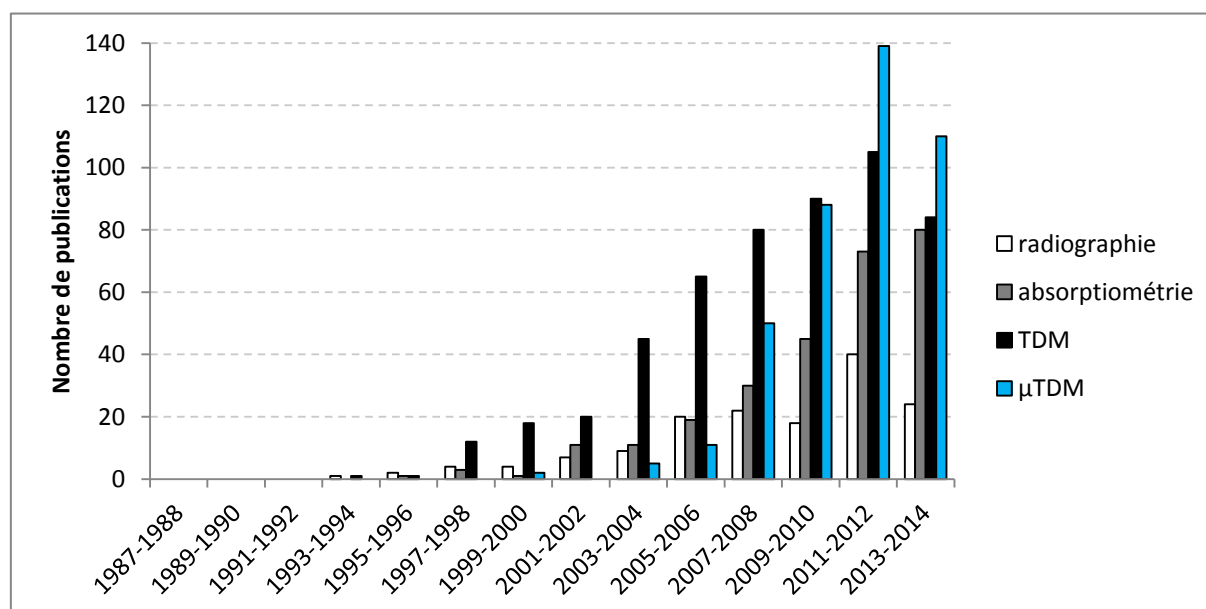


Figure 12 - Représentation graphique de la production scientifique sur la micro-architecture osseuse par période bisannuelle avec une approche irradiante. (Recherche de la technique utilisée dans les mots clés)

3.2.1. Histomorphométrie

C'est à partir des années 1970 que les premières tentatives de quantification du réseau trabéculaire ont eu lieu (Wakamatsu et Sissons 1969). L'histomorphométrie est une technique 2D de quantification et de caractérisation des organisations micro-architecturales osseuses par microscopie optique de section de tissus (Figure 14) (Atkinson 1967 ; Dalle Carbonare *et al.* 2005). Cette

technique permet une estimation tridimensionnelle (3D) des différentes caractéristiques de la microstructure osseuse par des analyses en deux dimensions (Parfitt *et al.* 1983). Étant donné l'intérêt grandissant de cette dernière, elle a été standardisée en 1987 (Parfitt *et al.* 1987). Généralement ces analyses sont effectuées à partir de biopsies transiliaques. Même si l'histomorphométrie permet un accès direct aux données micro-architecturales, ses inconvénients tiennent à son aspect invasif et destructif.

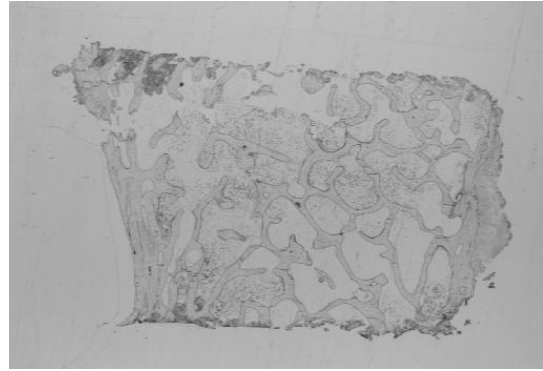


Figure 14 - Type d'image analysée par histomorphométrie : coupe histologique issue d'une biopsie transiliaque (tirée de (Uchiyama *et al.* 1997)).

3.2.2. Rayons X

Dès leur découverte le 8 décembre 1895 par W. Röntgen (Röntgen 1896) (Figure 15), les rayons X ont trouvé leur application dans le domaine médical. En 1897, c'est en France que le premier service de radiologie est créé (Vermandel et Marchandise 2009). Les techniques d'imagerie utilisant les rayons X mesurent l'atténuation de l'onde électromagnétique produite par la source irradiante à travers les tissus (Griffith et Genant 2008).

3.2.2.1. Radiographie

La radiographie conventionnelle (Figure 15) permet d'analyser au niveau de la micro-architecture, la texture du réseau trabéculaire afin de donner une estimation de la qualité de l'os (Leichter *et al.* 1996 ; Chappard *et al.* 2005 ; Guggenbuhl *et al.* 2008). Cependant, l'analyse texturale de l'os est une estimation bidimensionnelle d'un ensemble de paramètres caractérisant la micro-architecture (Lespessailles *et al.* 2006). En effet, la radiographie est une projection (superposition) selon une orientation donnée de toutes les structures corporelles sur un seul plan.

3.2.2.2. Absorptiométrie

L'absorptiométrie osseuse (Cameron et Sorenson 1963) ou ostéodensitométrie (*Dual X-ray Absorptiometry*, DXA) est une technique d'imagerie (Figure 15) utilisée dans le domaine médical depuis 1987 et mesurant une densité osseuse surfacique (exprimée en g.cm^{-2}). L'atténuation des rayons est convertie en équivalent d'une densité d'hydroxyapatite. L'os cortical ne peut être isolé de

l'os spongieux. Elle sert essentiellement au diagnostic de l'ostéoporose au niveau vertébral ou iliaque (Griffith et Genant 2008), mais plus généralement elle permet le suivi d'une déminéralisation osseuse en relation avec certaines pathologies (*e.g.* suivi des maladies rénales (Hegarty *et al.* 2005)). La densité osseuse est très bien corrélée à la résistance de l'os, même si elle n'en explique pas toutes les composantes (Van Der Meulen *et al.* 2001). La DXA reste la technique la plus utilisée *in vivo* étant donné son faible taux de radiation, sa rapidité et sa facilité de mise en place ainsi que son faible coût (Griffith et Genant 2008).



Figure 15 – Imagerie 2D par source ionisante (a) première radiographie effectuée par Röntgen sur la main gauche de son épouse le 22 décembre 1895, (b) radiographie du calcanéus utilisée pour caractériser l'ostéoporose (tirée de (Chappard *et al.* 2008)), (c) image par absorptiométrie du rachis lombaire utilisée pour caractériser l'ostéoporose (tirée de Griffith et Genant 2008).

3.2.2.3. Tomodensitométrie

Le premier scanner médical a été installé dans le milieu hospitalier 75 ans après la découverte des rayons X. La tomodensitométrie (TDM) trouve ses bases théoriques dès les années 1950, mais est restreinte à la zone cérébrale (Figure 16) au début de son utilisation médicale dans les années 1970 (Vermandel et Marchandise 2009). Les innovations aidant, un nombre important de développements dans le domaine tomodensitométrique a conduit à la production de plusieurs générations d'appareillages. Seul leur intérêt pour l'étude de la micro-architecture osseuse est retenu ici. Le QCT (*Quantitative Computed Tomography*) a un avantage certain puisqu'il permet de séparer l'os compact de l'os spongieux et autorise des études *in vivo*. Il offre une résolution de l'ordre de 500 μm , cependant celle-ci est insuffisante pour une analyse totale des paramètres trabéculaires. Néanmoins, une telle résolution permet une analyse texturale et statistique, et le calcul d'une densitométrie volumique. Ce scanner détecte des variations plus fines



Figure 16 - Exemple du premier modèle de scanner médical : Hounsfield et Ambrose devant l'EMI-CAT-scanner (tiré de Vermandel et Marchandise 2009).

que la DXA (Griffith et Genant 2011). L'analyse peut être faite sur un examen TDM non spécifique à l'analyse de la densité osseuse (Griffith et Genant 2011). Le pQCT (*peripheral Quantitative Computed Tomography*) se limite aux extrémités du squelette appendiculaire. Cependant, il a l'avantage de fournir une résolution de l'ordre de 90 μm . Le μCT (*micro Computed Tomography*) permet une résolution isotrope de 2 μm et fournit des détails proches et donc comparables à ceux issus d'analyses histologiques (Figure 17). Il a l'intérêt majeur d'être non destructif pour les échantillons analysés. Sa première version a été conçue en 1989 avec une résolution de 60 μm (Feldkamp *et al.* 1989). Dans le milieu médical, ce dernier est généralement utilisé pour confirmer des résultats d'analyses effectuées avec des techniques offrant des résolutions moins précises. La μTDM autorise des examens *ex vivo* (échantillons biopsiques) et *in vivo* (recherche biomédicale expérimentale sur les petits animaux). Enfin le SR μCT (*Synchrotron Radiation-based micro Computed Tomography*) permet une résolution encore plus fine, permettant d'identifier des cavités de résorption et les microfractures (Griffith et Genant 2008). Cependant plus la résolution est grande plus la taille de la zone analysée est réduite et la quantité de radiation importante (Link 2010).

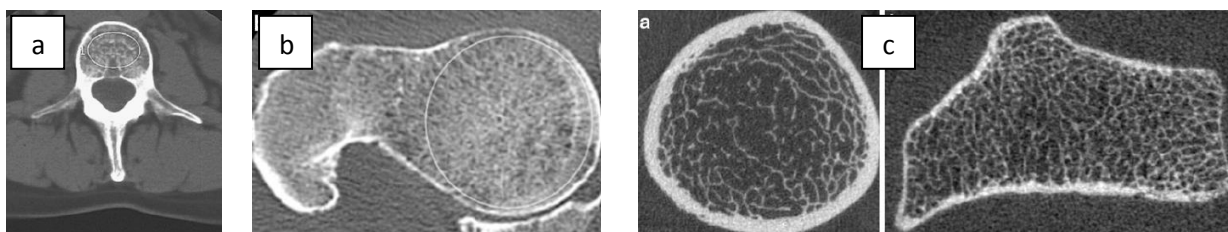


Figure 17 - Imagerie 3D par source ionisante (tirées de Link 2010) : (a) coupe CT d'une vertèbre thoracique, (b) coupe hCT au niveau du grand trochanter du fémur, (c) coupe μCT du tibia et du radius.

3.2.3. IRM et ondes sonores

Plusieurs autres techniques sont utilisées dans le milieu médical. Elles permettent de caractériser les atteintes ostéoporotiques uniquement et s'appliquent essentiellement à des individus vivants. Elles prennent en compte les variations dans les tissus organiques en fonction de la teneur en eau ou de la diffusion d'ondes sonores dans ces compartiments. Il s'agit des techniques d'IRM (Imagerie à Résonance Magnétique) et d'imagerie par ultrasons (Figure 18) (Griffith et Genant 2008).

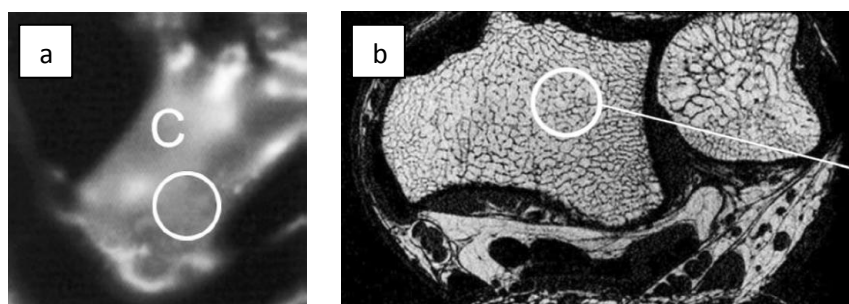


Figure 18 - Imagerie 2D et 3D par source non ionisante, (a) image par ultrasons au niveau du calcaneus (tirée de Griffith 2008), (b) μIRM à l'extrémité distale du radius et de l'ulna (tirée de Griffith 2011).

Ces techniques ne sont donc pas adaptées à l'étude de l'os sec. Les méthodes par ultrasons constituent une autre façon de caractériser la densité et la résistance osseuse (Njeh *et al.* 1997). L'IRM a été utilisée pour étudier l'os en 1977 pour la première fois (Hinshaw *et al.* 1977). Elle a l'avantage majeur d'être non-ionisante et offre la possibilité d'analyser de facteurs caractéristiques de la moelle osseuse (Griffith et Genant 2011). L'intensité des signaux acquis en IRM est faible, ce qui restreint la sensibilité de la technique, la résolution spatiale est donc souvent limitée pour les études de tissus trabéculaires, en effet la taille des voxels doit être au moins de l'ordre de la taille des trabécules.

Tableau 3 - Récapitulatif des différentes techniques d'imagerie médicale associées à l'analyse de la micro-architecture osseuse (μA).

Technique	Première utilisation pour la μA	Analyses	Partie anatomique étudiée	Avantages (+) et Limites (-)	Référence
DXA	1963	Densitométrie BMD surfacique	Rachis lombaire Partie proximale du fémur Partie distale du radius	+ peu cher + moins ionisant - analyse 2D - os compact et spongieux indissociable	(Cameron et Sorenson 1963)
Radiographie	1996	Texture	Rachis Calcanéus Partie distale du radius	+ peu cher + moins ionisant - projection de la structure osseuse, pas d'individualisation de l'os spongieux - analyse 2D	(Leichter <i>et al.</i> 1996)
QCT	Fin années 1970	Densitométrie BMD volumique de l'os spongieux	Rachis lombaire Partie proximale du fémur	+ analyse 3D + os spongieux individualisé - précision limitée	(Genant et Boyd 1977)
High CT	1998	Texture Estimation de la résistance osseuse	Rachis Hanche	+ analyse 3D + augmentation de la résolution (500 μm) - très ionisant	(Klingenbeck-Regn <i>et al.</i> 1999)
pQCT	2004	Architecture trabéculaire et corticale	Partie distale du radius Partie distale du tibia	+ augmentation de la résolution (90 μm) + apport de critère supplémentaire - très ionisant	(Neff <i>et al.</i> 2004)
μCT	1989	Architecture trabéculaire et corticale	Échantillon biopsique	+ augmentation de la résolution (2 μm) + résultats comparables à ceux des analyses histologiques + non destructif - très ionisant	(Feldkamp <i>et al.</i> 1989)
IRM	1977	Densitométrie BMD volumique	Partie distale du radius Partie distale du tibia calcanéus	+ non ionisant + applicable in vivo - résolution moins bonne que les techniques CT	(Hinshaw <i>et al.</i> 1977)
μIRM	1996	Architecture trabéculaire et corticale	Partie distale du radius Partie distale du tibia calcanéus	+ non ionisant + applicable in vivo + augmentation de la résolution (80 μm) + analyse 3D - résolution moins bonne que les techniques CT	(Hipp <i>et al.</i> 1996)

Technique	Première utilisation pour la μA	Analyses	Partie anatomique étudiée	Avantages (+) et Limites (-)	Référence
QUS	1984	Densitométrie Résistance osseuse	Calcanéus Extrémités des membres	+ facile d'utilisation + non ionisant - zone d'étude réduite - pas d'accès direct à la micro-architecture osseuse - analyse 2D	(Langton <i>et al.</i> 1984)

3.3. 2D vs. 3D

Alors que l'imagerie médicale, et plus particulièrement l'imagerie 3D, n'est utilisée que depuis récemment pour étudier la micro-architecture osseuse, c'est bien plus tôt que la communauté scientifique a pris conscience du potentiel de cette technologie en plein développement. La première analyse 3D assistée par ordinateur a été effectuée en 1958 pour caractériser l'os cortical, il s'agissait d'histologie 3D (Cohen et Harris 1958). En 1969, c'est au tour de l'os spongieux (Amstutz et Sissons 1969). L'utilité de la troisième dimension dans la caractérisation paraît évidente dès lors que le développement se fait dans l'espace : *"The adaptations of bone to its hormonal and mechanical environment may be fully understood only in terms of its architecture in three dimensions"*¹¹ (Feldkamp *et al.* 1989, p. 3). Même si la résolution des images n'était pas suffisante pour aller au cœur de la microstructure, les premières études utilisant des reconstructions 3D par l'imagerie médicale ont permis d'améliorer les résultats des études histomorphométriques en s'appuyant sur la caractérisation de la texture osseuse (Layton *et al.* 1988 ; Feldkamp *et al.* 1989). Les mesures histomorphométriques dérivées de la 2D sont surestimées par rapport aux valeurs réelles, et donc aux valeurs issues de la 3D (Hildebrand et Rüegsegger 1997a). En passant de la 2D à la 3D, un biais d'estimation est éliminé puisqu'il ne s'agit plus de calculs mais de mesures (Lespessailles *et al.* 2006). Il a été montré que les paramètres estimés d'après des sections, donc en 2D, présentaient des variations de 10 à 40 % en fonction de la section choisie. Cette haute discordance dans les résultats a mis en évidence l'importance de l'analyse tridimensionnelle directe (Salome-Pateyron *et al.* 1997). Au-delà de ces biais, la 3D a permis de rétablir des vérités en termes de réalité anatomique en montrant, par exemple, que les catégories d'ostéons caractérisées en 2D ne sont pas dues à l'orientation des coupes (Cooper *et al.* 2003).

¹¹ « L'adaptation de l'os à son environnement hormonal et mécanique peut être uniquement comprise du point de vue de son architecture en trois dimensions. »

3.4. Avantages de l'imagerie à haute résolution

Il est connu que la résolution de l'image est dépendante de la dose de radiations émises et reçues. De faibles doses ne suffisent pas pour définir et identifier les caractéristiques des structures de l'os trabéculaire et de l'os cortical (Burrows *et al.* 2010) : *"only high-resolution techniques can depict micro-architecture"*¹² (Griffith et Genant 2008). Même si l'utilisation de l'imagerie μ TDM à l'étude de la micro-architecture a été proposée très tôt, elle ne prend son essor que depuis une dizaine d'années (Fajardo et Müller 2001). Les différents paramètres mesurés ou estimés sont particulièrement dépendants de la résolution des images et nécessitent donc des systèmes d'imagerie haute résolution (Salome-Pateyron *et al.* 1997). Pour une méthode d'estimation de l'âge à partir des caractéristiques de la microstructure osseuse, il a été montré que la μ TDM est la technique la plus adaptée et celle qui offre la plus grande fiabilité par rapport à d'autres techniques d'imagerie médicale¹³ (Wade *et al.* 2011). L'intérêt de l'imagerie à haute résolution réside dans le fait qu'elle permet une résolution d'image bien supérieure à la taille des éléments analysés. Autrement dit si la résolution de l'image est supérieure à 500 μ m, seule une analyse de texture est envisageable et non une analyse micro-architecturale (Lespessailles *et al.* 2006). Les paramètres de la structure analysables sont dépendants de la résolution de l'image. Par exemple, dans le cas d'une ostéoporose, il n'est pas possible de distinguer le sujet sain du sujet pathologique à partir d'une image dont les voxels ont une taille supérieure à 80 μ m (Isaksson *et al.* 2011).

Il y a une utilité clinique à l'étude de la micro-architecture pour mettre en relation la dégénérescence du cartilage et le changement morphologique de l'os, ainsi que le lien entre le cartilage et l'os proche de la ligne articulaire (Carballido-Gamio et Majumbar 2006). La μ TDM permet des études longitudinales sur des modèles animaux, il s'agit d'une technique non destructive, non invasive, même si elle ne fournit pas d'information directe sur la fonction cellulaire et sur le remodelage (Carballido-Gamio et Majumbar 2006).

Il s'agit donc d'une technique particulièrement adaptée à l'étude des populations du passé.

3.5. Variations de la micro-architecture osseuse

3.5.1. Développement de la micro-architecture osseuse pendant la croissance

Peu de données sont disponibles sur le développement de la micro-architecture osseuse de l'enfant. Les différentes études réalisées abordent des problématiques différentes, utilisent des

¹² « Seules des techniques à haute résolution peuvent décrire la micro-architecture. »

¹³ Même si la méthode n'est pas recevable étant donnés les intervalles larges d'estimation, à plus ou moins 28 à 35 ans.

techniques variées et sont fondées sur des échantillons très hétérogènes (Tableau 4). Les différents travaux menés s'articulent obligatoirement autour de la croissance, et la majorité d'entre eux pose des questions quant à la compréhension des processus de croissance et de développement. La thématique la plus abordée ensuite concerne la biomécanique notamment en rapport avec l'acquisition de la marche bipède. Ce constat rend ces travaux difficilement comparables.

Tableau 4 - Études de la micro-architecture osseuse chez l'enfant par technique d'imagerie, localisation, classe d'âge et problématique.

		Résolution	Etudes
Techniques	Histomorphométrie	section de 2 à 6 µm	(Glorieux <i>et al.</i> 1991 ; Fazzalari <i>et al.</i> 1997 ; Byers <i>et al.</i> 2000 ; Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Salle <i>et al.</i> 2002)
	IRM	175 µm	(Modlesky <i>et al.</i> 2011 ; Modlesky <i>et al.</i> 2014)
	HRqQCT	82 µm	(Kirmani <i>et al.</i> 2009 ; Liu <i>et al.</i> 2010 ; Wang <i>et al.</i> 2010)
	µCT	10 - 100 µm	(Mccoll <i>et al.</i> 2006 ; Ryan et Krovitz 2006 ; Ichikawa <i>et al.</i> 2007 ; Cunningham et Black 2009 ; Gosman et Ketcham 2009 ; Ding <i>et al.</i> 2012 ; Reissis et Abel 2012)
	SRµCT	2 - 45 µm	(Nuzzo <i>et al.</i> 2003 ; Volpato 2008)
Localisation	ilium	34 - 100 µm	(Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Mccoll <i>et al.</i> 2006 ; Volpato 2008 ; Cunningham et Black 2009)
	fémur	22 - 175 µm	(Glorieux <i>et al.</i> 1991 ; Salle <i>et al.</i> 2002 ; Ryan et Krovitz 2006 ; Modlesky <i>et al.</i> 2011 ; Reissis et Abel 2012 ; Modlesky <i>et al.</i> 2014)
	tibia	10 - 82 µm	(Gosman et Ketcham 2009 ; Liu <i>et al.</i> 2010 ; Wang <i>et al.</i> 2010 ; Ding <i>et al.</i> 2012)
	radius	82 µm	(Kirmani <i>et al.</i> 2009 ; Liu <i>et al.</i> 2010 ; Wang <i>et al.</i> 2010)
	côtes	-	(Fazzalari <i>et al.</i> 1997 ; Byers <i>et al.</i> 2000)
	humérus	60 - 100 µm	(Reissis et Abel 2012)
	vertèbres	2 - 10 µm	(Nuzzo <i>et al.</i> 2003)
	os temporal	22 µm	(Ichikawa <i>et al.</i> 2007)
Classes d'âge	fœtus (4 à 9 mois <i>in utero</i>)	2 - 100 µm	(Glorieux <i>et al.</i> 1991 ; Salle <i>et al.</i> 2002 ; Nuzzo <i>et al.</i> 2003 ; Mccoll <i>et al.</i> 2006 ; Reissis et Abel 2012)
	petite enfance (0 - 3 ans)	22 - 80 µm	(Fazzalari <i>et al.</i> 1997 ; Byers <i>et al.</i> 2000 ; Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Ryan et Krovitz 2006 ; Volpato 2008 ; Cunningham et Black 2009 ; Gosman et Ketcham 2009)
	enfance (3 - 13 ans)	22 - 175 µm	(Byers <i>et al.</i> 2000 ; Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Ryan et Krovitz 2006 ; Ichikawa <i>et al.</i> 2007 ; Volpato 2008 ; Gosman et Ketcham 2009 ; Kirmani <i>et al.</i> 2009 ; Liu <i>et al.</i> 2010 ; Wang <i>et al.</i> 2010 ; Modlesky <i>et al.</i> 2011 ; Ding <i>et al.</i> 2012 ; Modlesky <i>et al.</i> 2014)
	adolescence (> 13 ans)	10,5 - 175 µm	(Byers <i>et al.</i> 2000 ; Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Volpato 2008 ; Gosman et Ketcham 2009 ; Kirmani <i>et al.</i> 2009 ; Liu <i>et al.</i> 2010 ; Wang <i>et al.</i> 2010 ; Modlesky <i>et al.</i> 2011 ; Ding <i>et al.</i> 2012)
Problématiques	Croissance	2 - 82 µm	(Fazzalari <i>et al.</i> 1997 ; Byers <i>et al.</i> 2000 ; Parfitt <i>et al.</i> 2000 ; Salle <i>et al.</i> 2002 ; Nuzzo <i>et al.</i> 2003 ; Cunningham et Black 2009 ; Kirmani <i>et al.</i> 2009)

Biomécanique	10 – 100 μm	(Ryan et Krovit 2006 ; Ichikawa <i>et al.</i> 2007 ; Volpato 2008 ; Gosman et Ketcham 2009 ; Ding <i>et al.</i> 2012 ; Reissis et Abel 2012)
Méthodologie	40 – 175 μm	(Glorieux <i>et al.</i> 1991 ; Mccoll <i>et al.</i> 2006 ; Modlesky <i>et al.</i> 2014)
Santé	82 μm	(Glorieux <i>et al.</i> 2000 ; Wang <i>et al.</i> 2010)
Variabilité	82 – 175 μm	(Liu <i>et al.</i> 2010 ; Modlesky <i>et al.</i> 2011)

Il ressort de l'ensemble de ces études que le développement du réseau trabéculaire est dépendant de la localisation analysée (interosseuse ou intra-osseuse) et de l'âge des sujets. Quelques caractéristiques générales peuvent être énoncées.

Plus la zone analysée se situe près du cartilage de croissance plus les trabécules sont nombreuses, fines et peu espacées, le volume osseux n'en est que plus important. Pour des régions plus éloignées, les trabécules, plus matures, sont moins nombreuses, plus épaisses et prennent une organisation différentielle. Lors du développement fœtal, le volume osseux et l'épaisseur trabéculaire ont tendance à augmenter pour une même zone analysée et cela, quelque soit l'os choisi. Défini sur la croissance costale (Fazzalari *et al.* 1997), en s'éloignant du cartilage de croissance, la quantité d'os trabéculaire (exprimée par sa fraction volumique) atteint un plateau à 30 %. L'ensemble des trabécules formées par minéralisation du modèle cartilagineux n'est pas conservé, la plupart sont résorbés par les chondroclastes ou les ostéoclastes proches du front d'invasion vasculaire. Les éléments restants augmentent en épaisseur jusqu'à quadrupler (atteignant un taux de croissance appositionnelle jusqu'à 5 μm par jour) par un dépôt de matrice osseuse non minéralisée à l'intérieur de la métaphyse. Le remodelage entraîne son remplacement par un os trabéculaire lamellaire : la *spongiosa* secondaire. La fraction volumique osseuse de la *spongiosa* secondaire est stabilisée à environ 25 %. La masse osseuse et son organisation micro-architecturale sont le résultat de l'influence de facteurs modulant l'activité des cellules au sein du cartilage et notamment la production matricielle (Byers *et al.* 2000). Le nombre de trabécules est sous un contrôle biologique plus important que l'épaisseur trabéculaire (Fazzalari *et al.* 1997). L'organisation interne de l'architecture trabéculaire s'établit très tôt dans la vie. La morphologie observée chez le nouveau né est semblable à celle de l'adulte qui est plus spécifiquement attribuée aux influences de la locomotion (Byers *et al.* 2000 ; Cunningham et Black 2009).

Le développement fœtal des vertèbres, pour lequel un minimum de contraintes biomécaniques est reconnu, montre une augmentation rapide de la fraction volumique osseuse. Au centre de la vertèbre l'épaisseur trabéculaire est proche des valeurs adultes alors qu'elle est de deux à dix fois moins importante dans la zone périphérique. Ceci suggère que le processus d'ossification

dans les vertèbres de fœtus est une expansion d'une région centrale par la formation de couches successives de structures minéralisées nouvelles de la région périphérique (Nuzzo *et al.* 2003). Les rythmes de croissance ne sont pas les mêmes tout au long de la croissance. Ceci se vérifie au niveau de l'os trabéculaire iliaque fœtal pour lequel le taux d'accroissement est 240 fois plus élevé que dans l'os trabéculaire iliaque d'enfant (Salle *et al.* 2002).

Pendant l'enfance, dans la région iliaque, la distribution des trabécules osseuses est plutôt homogène et isotrope chez le sujet périnatal (Volpato 2008). Par la suite, la fraction volumique osseuse montre une augmentation constante due à une augmentation de l'épaisseur trabéculaire et cela même si le nombre de trabécules ne varie pas avec l'âge (Glorieux *et al.* 2000 ; Parfitt *et al.* 2000). L'architecture trabéculaire de la métaphyse distale du fémur ne présente pas de différence liée au sexe chez les enfants, à niveau d'activité physique et taux de calcium identiques (Modlesky *et al.* 2011).

Le passage de la puberté, au niveau de la métaphyse distale du tibia, tend à faire augmenter les différences entre filles et garçons et à les rendre significatives pour le volume osseux et l'épaisseur trabéculaire. L'augmentation de ces variables pendant la croissance est visible pour les deux sexes, mais de manière plus marquée pour les garçons. Le nombre de trabécules, quant à lui, tend à rester le même pendant le développement au moment de la puberté (Wang *et al.* 2010). Pour le membre supérieur, au niveau de la métaphyse distale du radius, cette différence significative entre les sexes est également retrouvée. Elle est due à de faibles changements pour les filles, contrairement aux garçons, pour lesquels une corrélation avec l'augmentation des taux hormonaux a été montrée. En effet, la testostérone pourrait réguler le développement de la structure trabéculaire (Kirmani *et al.* 2009). Ces différences sexuelles sont plus importantes au niveau du radius que du tibia (Wang *et al.* 2010).

Dès l'adolescence au niveau de l'ilium, les différentes variables mesurées atteignent leur maximum à des âges différents (entre 15 et 21 ans) (Parfitt *et al.* 2000). La distribution des trabécules osseuses tend à s'hétérogénéiser avec l'âge et devient rapidement indiscernable de celle de l'adulte (Volpato 2008). L'os trabéculaire adolescent de l'épiphyse proximale du tibia a une fraction volumique osseuse et une organisation similaires à celles des adultes, même s'il possède un espacement trabéculaire supérieur et un nombre de trabécules moins important (Ding *et al.* 2012).

Entre os comparables des membres supérieurs et inférieurs, les caractéristiques micro-architecturales de l'os vont varier considérablement en fonction de l'âge. Fémurs et humérus (métaphyses proximales et distales) de fœtus ne montrent aucune différence (Reissis et Abel 2012), alors que radius et tibia (métaphyses distales) présentent des caractéristiques très différentes (Liu *et al.* 2010). *In utero*, les contraintes biomécaniques sont très réduites et l'architecture trabéculaire

évolue en fonction de ces dernières. Elle est notamment liée à l'acquisition de la marche, qui se manifeste par une augmentation de la fraction volumique osseuse et de l'épaisseur trabéculaire ainsi qu'une diminution de la quantité de trabécules (Ryan et Krovitz 2006).

3.5.2. Facteurs de variabilité de la micro-architecture osseuse

Le modèle animal peut être tout à fait adéquat pour tenter de comprendre et expliquer des phénomènes à l'échelle cellulaire, ou des phénomènes généraux liés à l'environnement. Cependant, quand il s'agit d'analyser la variabilité et le développement micro-architectural humain, le choix d'un modèle animal ne sera pas approprié, aussi proche phylogénétiquement soit-il (Mulhern et Ubelaker 2009). L'effet des processus de croissance sur le développement microstructural osseux d'une espèce telle que le chimpanzé ne saurait expliquer le développement de l'os humain. En effet, la croissance est plus rapide chez les premiers et ne présente pas le pic pubertaire caractéristique des seconds (Hamada et Udono 2002). Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la croissance entraîne une certaine variabilité de la micro-architecture osseuse, de par les modifications qui s'opèrent en fonction de l'âge et de la localisation. Il paraît assez évident que les maladies ont un effet important sur le développement de la micro-architecture. D'autres facteurs intrinsèques et extrinsèques à l'individu (ainsi que l'interaction entre plusieurs d'entre eux) peuvent influencer sur la microstructure des os.

Il a été mis en évidence l'influence d'au moins 13 *loci* chromosomiques très fortement associés aux caractéristiques de l'os cortical et de l'os trabéculaire ; un locus pouvant intervenir pour différentes caractéristiques (Sabsovich *et al.* 2008). La micro-architecture osseuse est très dépendante de l'os et de la partie osseuse étudiée ce qui est probablement régulé par l'expression de nombreux gènes entraînant une régulation site-spécifique (Judex *et al.* 2004). De plus, des différences populationnelles au niveau de la densité osseuse (en partie expliquée par la micro-architecture) ont pu être mises en évidence (Gilsanz *et al.* 1991 ; Gilsanz *et al.* 1998), ce qui est probablement soumis à l'influence du patrimoine génétique. Trois gènes du chromosome 1 sont fortement corrélés aux variations sexuelles de la micro-architecture et notamment à la fraction volumique osseuse et l'épaisseur trabéculaire (Mohan *et al.* 2012).

Ces variations de la microstructure osseuse liées au sexe sont observées de manière très hétérogène à travers le squelette, elles peuvent être évidentes entre deux ossements comme à l'intérieur d'un même os (Eckstein *et al.* 2007 ; Barvencik *et al.* 2010). Elles se présentent, pour les zones anatomiques où elles sont le plus marquées (*e.g.* extrémité distale du radius), par une structure plutôt en plateau, avec des trabécules plus fines, plus nombreuses et moins espacées, une

connectivité et un degré d'anisotropie plus élevés chez les hommes. Des sites comme le calcanéus, la crête iliaque ou les vertèbres lombaires ne présentent aucune différence (Eckstein *et al.* 2007). Cette différence sexuelle relevée au niveau du radius tend à s'exprimer relativement tôt (Khosla *et al.* 2006 ; Wang *et al.* 2010). Les parties osseuses les moins soumises aux contraintes mécaniques sont susceptibles de présenter des différences, liées au sexe, plus marquées.

Le régime alimentaire a une incidence sur le développement de la micro-architecture. Une association entre surpoids et perte de masse osseuse a été décrite chez l'homme et l'animal (Travison *et al.* 2008 ; Patsch *et al.* 2011). Un régime alimentaire trop riche en graisses entraîne des modifications micro-architecturales non négligeables sans modification de la structure de l'os cortical (Patsch *et al.* 2011). Ceci à court ou à long terme, ce qui montre une réactivité forte de la microstructure osseuse. Le surpoids va entraîner l'augmentation du taux de certains métabolites, directement corrélés aux changements micro-architecturaux suivants : perte osseuse, diminution du nombre de trabécules, augmentation de l'espace trabéculaire, changement de structure vers un aspect plus tubulaire, diminution de la connectivité et à terme amincissement trabéculaire (Patsch *et al.* 2011). Des carences en certains éléments peuvent entraîner par une chaîne de réaction des atteintes de la microstructure trabéculaire. Le bore, par exemple, agit sur la surface et l'activité ostéoblastique et sur la concentration des chondrocytes dans le cartilage de croissance. Une carence en bore va entraîner une faible connectivité trabéculaire, un nombre de trabécules et une fraction volumique réduits, un espacement plus grand et des trabécules plus tubulaires que plats. Il a également un effet bénéfique sur la résistance corticale (Nielsen et Stoecker 2009). Certains éléments présents en quantité importante dans des produits alimentaires du quotidien peuvent entraîner une préservation des capacités de la micro-architecture, tel qu'il a été montré par la consommation des polyphénols du thé vert chez des femelles de rats (Shen *et al.* 2009).

Le modèle animal est généralement utilisé pour analyser le lien entre mode de locomotion et l'organisation micro-architecturale, majoritairement dans le but de comprendre l'évolution humaine et de définir les comportements locomoteurs des fossiles de cette lignée. Pour un même comportement chez des espèces différentes, des réactions similaires de l'os vont entraîner des orientations trabéculaires similaires (Ryan et Ketcham 2005). Même si une analyse plus large de l'organisation et de la variabilité micro-architecturale interspèce a montré que la micro-architecture osseuse n'est pas suffisamment discriminante pour être un bon estimateur des comportements locomoteurs (Fajardo *et al.* 2007 ; Ryan et Walker 2010), l'analyse multivariée permet de définir un signal du mode de locomotion dans les têtes fémorales et dans une moindre mesure dans la tête humérale (Ryan et Shaw 2012).

L'activité intense et répétée entraîne des changements de la micro-architecture, aussi bien pour des comportements locomoteurs (innés à l'échelle de l'individu) que des comportements acquis

(e.g. les tâches répétées d'un travail ou la pratique d'un sport à haut niveau). Les gymnastes de haut niveau présente un nombre de trabécules plus grand, un espacement trabéculaire plus petit et donc une fraction volumique plus grande (Modlesky *et al.* 2008).

Pendant la croissance, la charge appliquée aux os augmente graduellement avec l'augmentation de la masse corporelle, impliquant que la densité et l'architecture osseuse doivent changer. Les charges mécaniques jouent un rôle important dans le développement et l'adaptation du squelette conditionnant la densité et l'orientation trabéculaire, et optimisant le tissu osseux de manière à ce que ce dernier réponde mieux aux contraintes (Frost 1990a). Tanck *et al.* (2001) ont montré sur un échantillon de jeunes cochons que l'os s'adapte et se modèle à des temps différents. Un décalage entre les processus de modelage et de remodelage, impliquant d'abord une augmentation de la densité osseuse dans les phases précoces de la croissance suivie plus tard par un changement de l'anisotropie (adaptation mécanique) fournissant une architecture trabéculaire plus efficace.

De plus, il semble que dès le stade *in utero*, en dehors des facteurs génétiques qui entrent dans la régulation de la croissance et dans le développement de l'individu, la forme des os et plus particulièrement leur micro-architecture, présentent une forte relation avec l'environnement biomécanique, la gravité étant le facteur fondamental. Les contraintes de place et donc de pression sur le fœtus entraîne une torsion de la diaphyse fémorale (Bonneau *et al.* 2011). La croissance elle-même entraîne des contraintes de pressions et de tensions qui peuvent influencer le développement (Henderson et Carter 2002) et donc la micro-architecture osseuse.

4. DEVELOPPEMENT ANORMAL DES OS LONGS¹⁴

Le développement anormal caractérise les événements qui se trouvent en marge ou en dehors du développement normal ; autrement dit, tout événement qui n'est pas conforme à un modèle directeur tiré de l'observation du plus grand nombre¹⁵. Toute maladie est donc un événement en dehors de la normalité, se définissant comme une perturbation, une altération troublant l'équilibre, le fonctionnement de quelque chose et plus particulièrement l'état de santé d'une personne à travers plusieurs organes et leurs fonctions.

Les ostéopathies (maladies des os) de l'enfant peuvent survenir à tout moment de la croissance et du développement, de la vie fœtale jusqu'à la fin de la croissance. Toute anomalie ou dysfonctionnement intervenant dans les processus ontogéniques ou de régulation de la croissance,

¹⁴ Dans cette partie, les informations sans référence sont tirées de Maroteaux *et al.* 2002.

¹⁵ Adapté des définitions de *norme* et *normalité*, tirées de la 9^e édition du dictionnaire de l'Académie Française (<http://atilf.atilf.fr/academie9.htm>).

dans la composition de l'os ou du cartilage, dans les fonctions systémiques de l'os, ou encore toute « agression » extrinsèque, peut entraîner un développement anormal de tout ou partie du squelette humain. Les atteintes osseuses peuvent être primaires (directement liées à la maladie) ou secondaires (conséquences et généralement non caractéristiques de la maladie).

La variété importante de maladies pouvant atteindre *Homo sapiens* rend leur classification compliquée et variable selon le contexte nosologique. À titre d'exemple, nous avons retenu ici deux classifications concernant les maladies osseuses et articulaires.

Maroteaux et collaborateurs (2002) classent les maladies osseuses en cinq groupes, en fonction de leur description clinique et radiologique. *Les maladies osseuses constitutionnelles* sont responsables d'un désordre majeur de la croissance, de la structure ou de la morphologie du squelette. Elles sont en relation directe avec une anomalie génétique ou avec l'action de facteurs agissant *in utero*. Elles regroupent les ostéochondrodysplasies (anomalies de la croissance, de la structure de l'os ou du cartilage) et les dysostoses (malformation d'un os isolé ou associé à d'autres). *Les maladies osseuses métaboliques* regroupent les maladies induites par un désordre du métabolisme phosphocalcique (mise en cause de carences en calcium et phosphore, anomalies aux niveaux des facteurs et hormones de régulations comme la vitamine D, la parathormone, la calcitonine et hormones thyroïdiennes) et du métabolisme des glucides, des lipides, des acides aminés et du cuivre. *Les maladies osseuses secondaires* correspondent aux troubles essentiels de la croissance (insuffisances staturales ou croissance excessive), les aberrations chromosomiques, les anomalies cutanées, ligamentaires, hématologiques et neurologiques. *Les maladies osseuses acquises* concernent les maladies infectieuses et la pathologie traumatique. Et pour finir, *les tumeurs osseuses* constituent le dernier groupe de cette classification.

Resnick (2002) classe les maladies osseuses et articulaires en sept groupes distincts, selon leur étiologie : les maladies métaboliques (dysfonctionnement dans la régulation phosphocalcique, rachitisme et ostéomalacie), les maladies d'origine endocrine (désordres hypophysaires, désordres thyroïdiens, désordres parathyroïdiens), les maladies du système hématopoïétique (anémies, lipidoses, histiocytoses, hyperlipoprotéïnémies, leucémies, lymphomes, hémophilies et hémangiomes), les maladies infectieuses (ostéomyélites et arthrites septiques, infections virales, bactériennes, fongiques, par voie sanguine, contamination locale, directe), les tumeurs, les maladies congénitales (ostéochondrodysplasies, dysostoses, aberrations chromosomiques) et pour finir, les désordres traumatiques (fractures, dislocations, atteintes cartilagineuses).

Dire qu'une classification est meilleure qu'une autre serait inexact. En effet, chaque groupe présente des maladies ayant des caractéristiques communes. Cependant, le diagnostic de la majorité de ces ostéo- ou arthropathies nécessite des examens extra-osseux de confirmation.

En contexte archéologique, seule une démarche paléopathologique (Dutour 2011) peut être appliquée à des vestiges osseux. Elle n'est évidemment pas similaire à la démarche diagnostique de la médecine actuelle dans le sens où seul le tissu osseux (la plupart du temps) est présent (en totalité ou en partie). Le fait d'être face à un individu décédé élimine tous les symptômes permettant d'identifier une maladie et bon nombre de signes pathognomoniques dus à l'absence des tissus mous. De plus, la très grande majorité des lésions osseuses va être causée par un dysfonctionnement de l'activité de l'une des lignées cellulaires chondroblastique, ostéoblastique et ostéoclastique. Ceci réduit la précision diagnostique, faisant entrer un même signe osseux dans plusieurs maladies. Enfin, l'état de conservation du squelette va également être déterminant dans la qualité du diagnostic rétrospectif. Avant d'établir un diagnostic quel qu'il soit, une description détaillée des lésions osseuses doit prendre en compte le caractère unique ou multiple de la (ou des) lésion(s), sa localisation limitée ou diffuse (Thillaud 1996). Ainsi il semble intéressant de différencier les maladies osseuses de l'enfant touchant à la croissance et au développement des membres, plus particulièrement des os longs, en fonction de leur caractéristique locale ou générale.

Les processus pathologiques locaux ayant une atteinte directe sur le développement osseux et la croissance atteignent seulement une région réduite du squelette, un os ou une de ses parties. Dans ce dernier cas il peut s'agir d'une atteinte de l'épiphyse, de la physe, de la métaphyse ou de la diaphyse. Lorsque ces désordres sont d'origine génotypique (une mutation dans un ou plusieurs gènes peut entraîner une mauvaise traduction protéique produisant des molécules peu ou non fonctionnelles), ils vont mettre en cause un dysfonctionnement de la physe qui a une conséquence directe sur le développement de l'os. C'est le cas de la plupart des ostéochondrodysplasies pour beaucoup étant des formes de nanisme disharmonieux, parmi lesquelles l'achondroplasie est la forme la plus représentée (un enfant atteint pour 10 à 30 000 naissances) (Horton *et al.* 2007). Les dysostoses avec une atteinte élective des membres sont pour la plupart d'ordre génétique. Elles se caractérisent en aplasies (absence de développement) ou hypoplasies (développement incomplet) de certains segments souvent symétriques et bilatérales. Lorsque les processus pathologiques locaux sont d'origine tumorale, il peut s'agir de tumeurs osseuses bénignes (TOB) et sont généralement solitaires. Elles peuvent atteindre épiphyse, physe, métaphyse et diaphyse, cependant la majorité d'entre elles se situent dans la métaphyse des os longs. La majorité des TOB des os longs sont les lacunes métaphysaires corticales (2 % des enfants seraient atteints à un instant *t*), les ostéochondromes (36 % des TOB, localisation métaphysaire très majoritaire) et les ostéomes ostéoïdes (12 % des TOB, majoritairement à l'extrémité des os longs). L'origine infectieuse des processus pathologiques locaux se résument aux ostéomyélites. Il s'agit d'une infection osseuse

fréquente chez l'enfant, provenant généralement d'une contamination bactérienne par voie sanguine. La métaphyse est la localisation préférentielle, mais peut dériver vers la diaphyse ou l'épiphyse selon la gravité. Les traumatismes osseux locaux ayant le retentissement le plus important sur le développement des os longs, sont les fractures entraînant une lésion de la physe ; elles représentent 15 à 20 % des fractures de l'enfance, 70 % concernent les os des membres supérieurs, et l'extrémité distale du radius concerne 30 % des cas (Peterson 2007).

Les processus généraux ayant une atteinte directe sur le développement osseux et la croissance vont atteindre l'ensemble du squelette. Les maladies d'ordre métabolique vont entraîner des atteintes osseuses en relation avec une carence ou un apport excessif d'un (ou plusieurs) élément(s) entrant dans la composition de l'os ou dans les mécanismes qui la régulent. Le rachitisme carenciel est certainement le plus caractéristique de ce type de maladie. Lié à une carence vitamine D, il entraîne une déminéralisation globale de la structure osseuse et des déformations squelettiques. Aujourd'hui dans les pays en développement, jusqu'à 70 % des enfants examinés peuvent être atteints (Prentice 2013). Le scorbut peut aussi être cité, lié à une carence en vitamine C, il cause d'importants hématomes sous-périostés. Une recrudescence des cas de scorbut ou de carence en acide ascorbique dans les populations à risque en fait un problème de santé publique à l'heure actuelle (Fain 2004). Les processus pathologiques ayant un impact général sur le développement des os et du squelette peuvent également être d'ordre hématologique. Les anémies *sensu lato* touchent actuellement près de deux milliards de personnes (Milman 2011). Des infections (bactériennes ou virales) peuvent également avoir un effet global sur le développement ostéologique. La syphilis congénitale (infection par la bactérie *Treponema pallidum*) est la cause de 1 % des enfants mort-nés, sa prévalence est égale à 13,4 cas pour 100 000 naissances, 40 à 50 % des fœtus infectés mourront *in utero* (Goldenberg et Thompson 2003). Le tréponème traverse la barrière placentaire et envahit notamment la moelle osseuse et les sites d'ossification enchondrale. Les atteintes diaphysaires se retrouvent dans 63 % des cas (atteintes périostées uni ou plurilamellaires avec plus ou moins de zones d'ostéocondensation et d'ostéolyse donnant un aspect vermoulu) contre 31 % pour les atteintes métaphysaires (radiologiquement, alternance de bandes claires et sombres plus ou moins nombreuses et plus ou moins larges)(Panuel 1994). La tuberculose (infection par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*), lorsqu'elle est ostéo-articulaire, représente 2 à 5 % de toutes les formes de tuberculose. Il s'agit d'une des maladies infectieuses les plus mortelles (avec 7 à 125 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an, selon la zone géographique choisie). Elle entraîne des ostéomyélites (dans les os spongieux richement vascularisés, notamment les extrémités des os longs) et des ostéo-arthrites (destruction cartilagineuse) par dissémination majoritairement hématogène de la bactérie (Pertuiset 2004). La rubéole congénitale (Rubivirus), pour l'exemple viral, provoque des

retards de croissance, et une atteinte métaphysaire caractérisée par une orientation trabéculaire très majoritairement parallèle à l'axe de l'os. Les processus pathologiques généraux d'ordre génotypique peuvent provoquer une insuffisance ou un excès statural, une avance ou un retard de la maturation osseuse. Les aberrations chromosomiques, pour la plupart, entraînent des anomalies osseuses du développement. La trisomie 21 (aberration la plus fréquente, 1 cas pour 2 000 naissances en France) provoque notamment une maturation osseuse retardée et un raccourcissement des membres. Les maladies endocriniennes peuvent avoir un retentissement important sur le développement squelettique, notamment lorsqu'elles touchent les glandes produisant les hormones régulant la croissance. L'hypopituitarisme (nanisme harmonieux, dû au dysfonctionnement de l'hypophyse, prévalence de 46 pour 100 000 (Schneider *et al.* 2007)) montre un déficit en GH, la croissance est très limitée ; les physes peuvent ne jamais se souder. L'hypothyroïdie entraîne un ralentissement accru de la maturation, une calcification anarchique des noyaux cartilagineux, un ralentissement de la croissance en longueur, lié à une diminution de la sécrétion de GH. L'hypogonadisme, une insuffisance en hormones sexuelles, entraîne une fusion retardée des cartilages, contrairement à leur excès qui accélère la croissance et la maturation.

CHAPITRE 2

MATERIEL

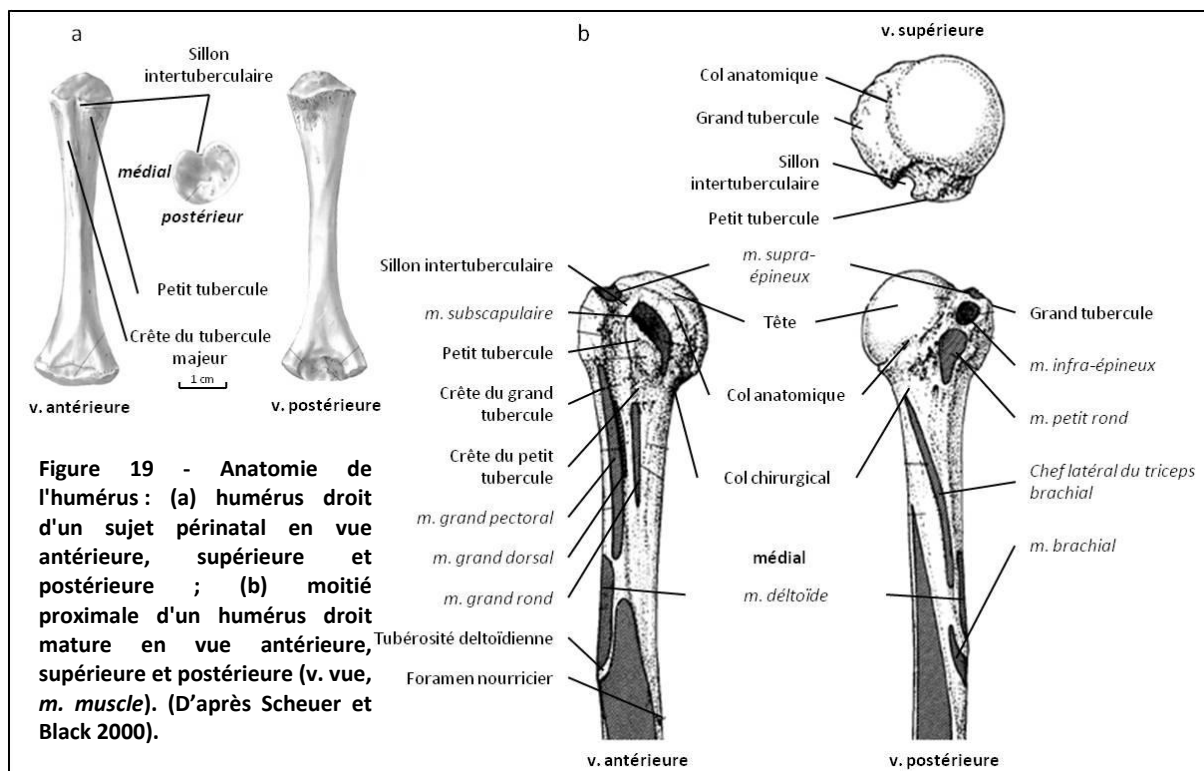
5. SELECTION DE LA PARTIE ANATOMIQUE : L'EXTREMITÉ PROXIMALE DE L'HUMERUS

De manière à pouvoir caractériser les changements micro-architecturaux de l'os pendant la croissance, nous avons sélectionné un os dont l'augmentation de taille était relativement importante, présentant une morphologie simple, peu changeante pendant la croissance et pour lequel les contraintes biomécaniques se trouvent réduites. Il nous a semblé que l'humérus constituait un candidat particulièrement intéressant, et à plus forte raison son extrémité proximale de part sa contribution très majoritaire à la taille adulte de l'os.

Le membre supérieur se compose du bras, de l'avant-bras et de la main. L'humérus est l'os long du bras, il est en relation avec les éléments de la ceinture scapulaire avec lesquels il compose l'articulation de l'épaule, par son extrémité proximale (la tête humérale) qui est arrondie. Il intègre également l'articulation du coude par son extrémité distale irrégulière qui est articulée latéralement avec le radius et médialement avec l'ulna (Scheuer et Black 2000). L'extrémité proximale de l'humérus se compose de la tête humérale qui présente une face articulaire sphérique (orientée médiopostérieurement) séparée du reste de l'os par le col anatomique. Elle se compose également du petit tubercule (éminence arrondie, supéro-antérieure à la tête) et du grand tubercule (apparaissant latéro-antérieurement) sur lesquels s'insèrent quatre muscles¹⁶ qui permettent de stabiliser l'épaule pendant le mouvement. Les tubercules sont séparés par le sillon intertuberculaire dont les bords correspondent à l'insertion d'autres muscles¹⁷ (Scheuer et Black 2000) (Figure 19).

¹⁶ Petit tubercule : insertion du muscle subscapulaire ; grand tubercule : muscle supra-épineux (supérieurement), muscle infra-épineux (postéro-supérieurement), muscle petit rond (postérieurement).

¹⁷ Antérieurement et du côté médial vers le côté latéral : les muscles grand rond, grand dorsal et grand pectoral ; en dessous de la métaphyse proximale et antérieurement : le muscle triceps brachial.



L'humérus est un os long dont la croissance en longueur se fait suite à l'activité des cartilages de croissance situés aux extrémités proximale et distale. Le cartilage de croissance proximal présente une activité optimale puisqu'il est à l'origine de 80 % de la taille adulte de l'os, avec une production relativement constante pendant la croissance allant de 75 à 90 % selon l'âge choisi (Pritchett 1991). De plus, il semble que, pendant les dernières années de croissance, seul le cartilage de croissance proximal soit encore actif, ce qui permet de suivre les effets de la croissance sur le développement micro-architectural pendant une période plus longue (Pritchett 1991). Sa taille définitive est atteinte vers l'âge de 16 ans pour les garçons et 14 ans pour les filles (Maresh 1970), la maturation n'étant pas totalement achevée à ces âges (Scheuer et Black 2000) (Tableau 5). L'humérus voit sa longueur multipliée par 4 à 5 entre la naissance et l'âge adulte (Maresh 1970).

Tableau 5 - Récapitulatif des âges de maturation de la partie proximale de l'humérus (F : féminin, M : masculin. D'après Scheuer et Black 2000).

		Diaphyse		
Centre primaire d'ossification	apparition	7 ^e semaine <i>in utero</i>		
	fusion avec l'épiphyse	13-17 ans (F) ; 16-20 ans (M)		
		Epiphyse proximale		
Centres secondaires d'ossification		tête	grand tubercule	petit tubercule
	apparition	2-6 mois	1-2 ans	4-5 ans
	fusion entre eux	2-6 ans		

Du fait de sa marche bipède, l'Homme a développé un membre supérieur libre des contraintes soumises au rôle de soutien normalement dédié aux membres (Scheuer et Black 2000). Contrairement au fémur, son homologue du membre inférieur sur lequel repose l'ensemble de la masse corporelle, l'humérus ne présente que peu de changement morphologique pendant la croissance. Seule une torsion de la tête humérale a été relevée et se voit reliée à des aspects autant génétiques qu'environnementaux (Cowgill 2007). L'axe principal de l'humérus reste le même alors que le fémur développe un col allongé qui rend la tête fémorale excentrée par rapport à la diaphyse (Figure 20). Cette dernière voit également son orientation évoluer dans l'enfance avec la mise en place de la marche pendant le développement (Osborne *et al.* 1980). La torsion humérale permet l'utilisation fonctionnelle des mains sans changer la position de l'épaule (Scheuer et Black 2000).

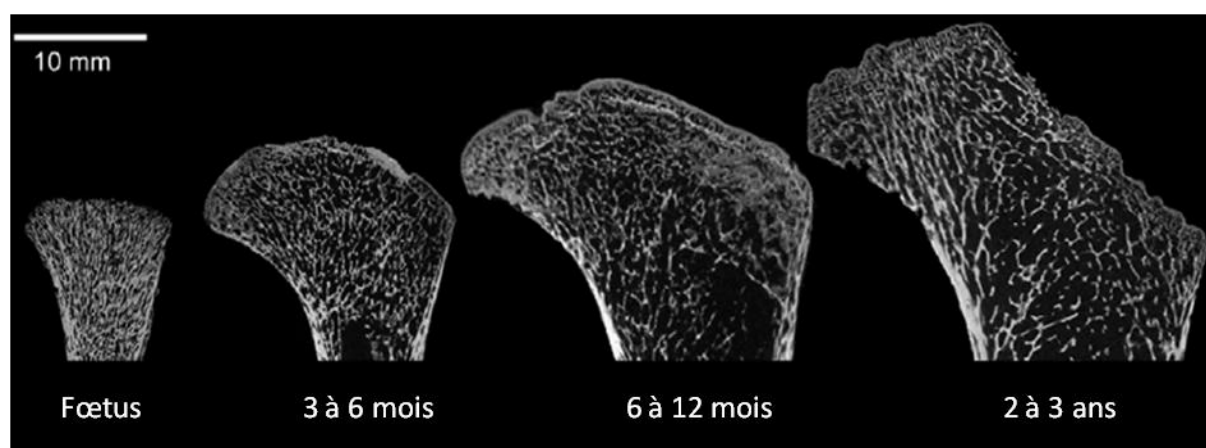


Figure 20 - Changements morphologiques de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale pendant la croissance du stade fœtal à 3 ans (coupes tomодensitométrique à haute résolution, d'après Ryan et Krovitz 2006).

La loi de Wolff (Wolff 1892 ; Frost 1990a, 1990b) dit que *"Every change in the form and function of bones, or of their function alone, is followed by certain definite changes in their internal architecture and equally definite secondary alteration in their external conformation, in accordance with mathematical laws"*¹⁸. Étant donné les faibles contraintes physiques *in utero*, il y a une nette ressemblance morphologique entre les os homologues des membres supérieurs et inférieurs que sont l'humérus et le fémur. Cependant, pendant la croissance avec la mise en place de la station debout, le fémur par effet de modelage et de remodelage de l'os s'adapte à la contrainte du poids du corps et prend une forme particulière. Sa morphologie adulte est très éloignée de sa morphologie infantile. La morphologie humérale infantile par sa forte ressemblance à l'adulte, montre en effet que les contraintes mécaniques restent semblables pendant la croissance et donc peu contraignantes. Cette propriété nous permettra de localiser facilement une zone d'intérêt pour l'étude micro-architecturale, contrairement au fémur (Ryan et Krovitz 2006). De plus, du fait de sa

¹⁸ « Chaque changement morphologique et fonctionnel de l'os, ou fonctionnel seulement, est suivi d'adaptation de son architecture interne et d'altération secondaire de sa conformation externe, en accord avec les lois mathématiques ».

tête arrondie l'articulation de l'épaule permet des mouvements dans les trois dimensions, maintenant une homogénéité des contraintes, même si elles sont réduites.

Les contraintes mécaniques réduites, l'aspect optimal de la croissance au niveau proximal et sa forme relative invariante pendant la croissance font de l'extrémité proximale de l'humérus un bon candidat pour évaluer les aspects micro-architecturaux de l'os trabéculaire en développement.

D'autres critères tels que le dimorphisme sexuel relevé dans les dimensions de la tête humérale (Iskan *et al.* 1998), les changements micro-architecturaux liés à la sénescence (Bocquet et Bergot 1976) ou l'asymétrie des os longs (Schell *et al.* 1985) pouvant être une conséquence de la latéralité (Schulter-Ellis 1980), se retrouvent également dans les os des membres inférieurs, et doivent être pris en compte dans l'étude de la croissance micro-architecturale.

6. CONSTITUTION DU CORPUS D'ETUDE : ENTRE THEORIE ET REALITE

6.1. Les collections ostéologiques de référence de sujets immatures

Pour établir une méthode (estimation de l'âge, détermination du sexe, *etc.*), il est essentiel de s'appuyer sur une collection ostéologique de référence, pour laquelle un maximum d'informations est accessible pour les individus qui la constituent (âge et sexe *a minima*). Il s'agit d'un outil de base indispensable. Or, en France très peu de collections sont disponibles, notamment pour le squelette infracrânien qui plus est pour les enfants, et sont relativement incomplètes. De plus, à notre connaissance, aucune collection archéologique française qui serait relativement récente pour que les registres paroissiaux permettent d'attribuer une identité à un individu, ne peut être utilisée comme telle. La majorité de ces collections ostéologiques constituées sont issues des facultés de médecine, ou ont fait l'objet de don à des musées, essentiellement au cours du 19^e et au début du 20^e siècle (Dias 1989).

En France, le statut des collections contenant des restes humains fait l'objet d'un flou juridique (Guimaraes 2006 ; Cadot 2007) et complique la constitution de collections. Qu'il s'agisse d'éléments relevés dans le code civil (CC), dans le code de la santé publique (CSP) ou dans le code général des collectivités territoriales (CGCT), il n'est jamais fait mention dans la loi française de l'utilisation et du devenir des restes osseux humains anciens, archéologiques, à des fins scientifiques de recherche (Guimaraes 2006). D'après ces codes, mis à part que « les restes des personnes décédées, y compris les cendres de celles dont le corps a donné lieu à crémation, doivent être traités avec respect, dignité et décence » Article 16-1-1 du CC, « le prélèvement de tissus [...] et la collecte

de produits du corps humain sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peuvent être effectués qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques » article L1241-6¹⁹ du CSP. « Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement » Article L1232-1 du CSP. Quant aux cimetières et aux devenir des restes humains, « après une période de trente ans, une concession a cessé d'être entretenue, le maire peut constater cet état d'abandon [...] et peut prendre un arrêté prononçant la reprise par la commune des terrains affectés à cette concession » Article L2223-17 du CGCT. « Un arrêté du maire affecte à perpétuité, dans le cimetière, un ossuaire aménagé où les restes exhumés sont aussitôt réinhumés » Article L2223-4 du CGCT.

La législation est différente dans les autres pays européens, et a permis la collecte de squelettes issus de cimetières actuels ou relativement récents suite à des fins de concessions essentiellement, notamment au Portugal (Rocha 1995 ; Cardoso 2006), en Italie (Veschi et Facchini 2002), en Suisse (Perréard Lopreno et Eades 2003), en Espagne (Aleman *et al.* 2012) et en Grèce (Eliopoulos *et al.* 2007).

6.2. Les collections de référence françaises et européennes.

Les collections ostéologiques de référence potentiellement disponibles en France sont des collections anatomiques (Figure 21). Elles se définissent comme un regroupement de restes osseux humains provenant des dissections directes de cadavres ou de diverses préparations de corps inhumés puis exhumés avant la décomposition totale (Ardagna 2004). Trois collections anatomiques contenant des restes infracrâniens immatures sont recensées : (1) La collection ostéologique du Département d'Anatomie Normale de la faculté de Médecine de Strasbourg, (2) La collection du Muséum National d'Histoire Naturelle (Paris), (3) La collection Orfila (Montpellier)²⁰.

La collection ostéologique de référence conservée au Département d'Anatomie Normale de la faculté de Médecine de Strasbourg a été inventoriée et publiée pour la première fois en 1804 par J.F. Lobstein. L'Alsace, zone géographique conflictuelle, se voit annexée par l'Allemagne en 1871, entraînant un remaniement de l'université strasbourgeoise, et un nouveau système de classement de la collection anatomique qui ne cesse de s'enrichir. Lorsqu'à la fin de la Première Guerre Mondiale, l'Alsace redevient française, la collection se constitue de 6 865 pièces, et le classement est à nouveau modifié. Aujourd'hui, elle contient plus de 28 000 pièces dentaires, et 10 000 pièces

¹⁹ Ces articles concernent notamment les prélèvements d'organes en vue de greffes

²⁰ La collection se trouve en transit entre Paris et Montpellier puisqu'elle doit intégrer le fonds de collection du Conservatoire d'Anatomie de la faculté de médecine de Montpellier

ostéologiques. Rampont (1994) a réalisé, pour sa thèse de doctorat en Médecine, l'inventaire d'un ensemble de pièces regroupant des individus immatures de moins de 20 ans (fœtus compris). Ainsi, il constitue une sous-collection de 452 pièces, dont 218 préparations crâniennes. La majorité de la collection d'enfants a été collectée sur une période de 15 ans (de 1887 à 1902), dans une région relativement restreinte (majoritairement Alsace et Lorraine), réduisant les éventuelles variations morphologiques dues à une évolution séculaire et, ou, régionale. De plus, la plupart est issue d'une même catégorie sociale (parents majoritairement journaliers, ouvriers ou domestiques). La collection d'ossements infracrâniens (hors ceinture pelvienne) regroupe 23 individus d'âge compris entre 0 et 20 ans.

La collection d'anthropologie biologique du Muséum National d'Histoire Naturelle s'initie en 1635 avec le Cabinet de Curiosités du Jardin du Roi, mais une grande majorité se constitue au 19^e siècle avec la création du MNHN. Les pièces collectées proviennent des déplacements de cimetière, de collections anatomiques, de missions ethnographiques ou de fouilles archéologiques. Aujourd'hui, les 30 000 entités qu'elle contient se répartissent entre des pièces ethno-anthropologiques, des moulages (plus de 1 000 pièces), des momies égyptiennes, canariennes et sud-américaines (80 pièces), et une collection ostéologique très majoritaire (16 000 crânes, plus de 1 000 squelettes, dont 360 squelettes montés, 2 000 pièces pathologiques, et 230 préparations anatomiques). Un ensemble important de crânes et de squelettes d'âge connu est répertorié dans la collection²¹ parmi lesquels, 27 individus immatures de moins de 18 ans.

Le catalogue de la collection Orfila (dépendante du musée d'anatomie fondé par M. Orfila en 1844), édité en 1881, recense parmi près de 4 500 pièces, un sous-ensemble de 700 préparations d'ostéologie humaine, auquel s'ajoute une quarantaine de squelette fœtaux (Houel 1881). De cet inventaire, seules quelques centaines de pièces sont toujours conservées, la collection ayant été pillée suite à un désintérêt du musée. Sous l'égide du Pr. A. Delmas, et à partir de 1947, la collection s'enrichit de 4 000 nouvelles pièces grâce aux activités du service d'anatomie²². En 1992 elle contient 5 800 préparations²³. Cette collection se compose de nombreuses pièces ostéologiques ayant au moins un âge connu et notamment un petit ensemble de 7 individus âgés de 3 à 15 ans.

²¹ Informations tirées du site internet du MNHN le 04-03-2013 :

http://www.mnhn.fr/museum/office/science/science/ColEtBd/collectionsMuseum/collectionSci/FicheCollection.xsp?i=1&nav=liste&COLLECTION_COLLECTION_ID=223&COLLECTION_ID=223&idx=51

²² Informations tirées du site internet de la faculté de médecine Paris Descartes le 05-03-2013 :

<http://www.biomedicale.parisdescartes.fr/anat/spip.php?article37>

²³ Delmas V. 2012. *Les collections Orfila, Delmas, Rouvière*. Colloque de l'Institut National du Patrimoine, *Les collections anatomiques : de la connaissance à la mise en valeur*. 7-9 novembre 2012, Montpellier.

Malgré l'état parfois lacunaire des collections ostéologiques de référence pour le squelette immature infracrânien, les collections européennes prises dans leur ensemble présentent un échantillon très fourni. Ces collections sont, pour la majorité, constituées de squelettes provenant de cimetières actuels et subactuels. Sept collections sont répertoriées (Figure 21).

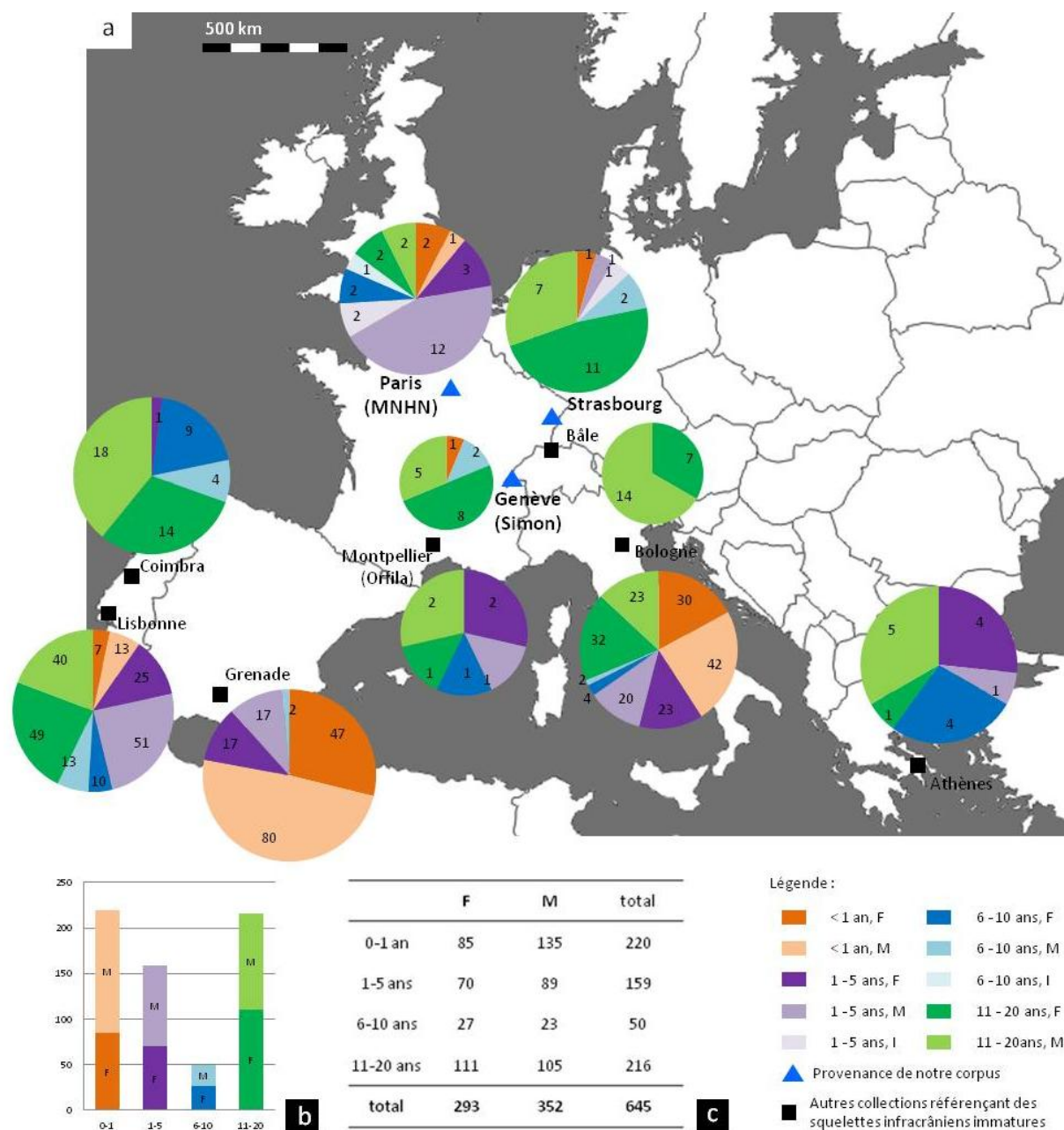


Figure 21 – Les collections ostéologiques européennes de référence de squelettes immatures : (a) répartition géographique et distribution par âge et par sexe des différentes collections, distribution par âge (b) et par sexe (c) de l'échantillon européen dans sa globalité.

La collection du Muséum d'Histoire Naturelle de Bâle (Suisse) se compose de nombreuses collections anthropologiques, archéologiques et ethnologiques. Elle compte quelques 10 000 squelettes de toutes origines et de toutes périodes. Un ensemble particulier retient notre attention

ici, la collection issue du cimetière d'hôpital Spitalfriedhof St. Johann. Cette série a été collectée entre 1988 et 1989 et provient d'un cimetière en usage de 1845 à 1868. C'est au total 2 561 personnes qui ont été inhumées dans ce cimetière, 1 061 d'entre elles ont été fouillées, mesurées et documentées. Cependant, seul 221 individus ont été conservés ainsi que quelques 400 crânes et pièces infracrâniennes présentant des lésions pathologiques. Un ensemble de 21 sujets ont un âge compris entre 10 et 20 ans (Wiedenmayer et Hotz 2002).

La collection Simon (département d'anthropologie et d'écologie, Université de Genève, Suisse) est initiée en 1991 et est toujours en cours d'approvisionnement. Elle compte à l'heure actuelle 496 sujets identifiés provenant de secteurs désaffectés de cimetières de la région ouest de la Suisse. Un ensemble de 16 individus ont entre 0 et 19 ans (Perréard Lopreno et Eades 2003).

La collection d'enfants et d'adolescents d'âge et de sexe connus de Bologne (Italie), conservée au Département de Biologie Évolutive et Expérimentale de l'Université de Bologne, provient de cimetières sardes (Sassari, Cagliari) et bolognais datant des 19^e et 20^e siècles. Elle regroupe un total de 268 sujets âgés de 0 à 25 ans. Cependant les enfants âgés de 9 à 14 ans n'y sont pas représentés. Les 0-8 ans ne présentant aucun signe pathologique sont au nombre de 121 et les 14 - 20 ans, au nombre de 55 (Veschi et Facchini 2002 ; Facchini *et al.* 2006).

La collection de référence d'enfants de Grenade (Espagne) est un sous ensemble d'une collection bien plus importante de sujets identifiés de tous âges provenant du cimetière municipal de Grenade (créé en 1805) qui a été initiée en 1991. Elle est constituée des squelettes provenant de tombes en fin de concessions. Elle représente un total de 542 individus âgés de 0 à 20 ans, cependant seuls les sujets dont l'âge est compris entre 0 et 8 ans (n = 219, dont 56 fœtus) sont accessibles pour étude, les autres n'étant pas encore répertoriés. Ces sujets sont décédés entre 1870 et 2009 (Aleman *et al.* 2012).

La collection de référence du Muséum National d'Histoire Naturelle de Lisbonne (Portugal) constituée de 1981 à 1991 et en 2000, intègre des restes humains provenant de trois cimetières lisboètes. Des informations relatives à l'individu (âge, sexe, nom), à sa vie et à sa mort (date et lieu de naissance, profession, antécédents médicaux, date et cause du décès) et à sa généalogie (nom des parents, des grands parents, leurs professions) sont disponibles en totalité ou partiellement. La collection contient 1692 squelettes identifiés et documentés. Ces sujets sont nés entre 1805 et 1972 et décédés entre 1880 et 1975, la plupart sont portugais et près de 50 % proviennent de Lisbonne même. 208 sujets ont un âge compris entre 0 et 20 ans (Cardoso 2005, 2006).

Le Musée Anthropologique de l'Université de Coimbra (Portugal) regroupe plusieurs collections et se divise en trois grandes unités. La première, provenant de l'école de Médecine, se constitue de 632 crânes de sujets décédés entre 1895 et 1903 dont l'âge est compris entre 0 et 98 ans, et sont nés pour la grande majorité au Portugal. La deuxième se compose de 1 075 crânes appartenant à des

sujets dont l'âge est compris entre 6 et 109 ans tous issus du plus grand cimetière de Coimbra, nés entre 1818 et 1932 et décédés entre 1915 et 1938. La troisième se compose de 505 squelettes identifiés (*i.e.* informations disponibles concernant l'individu, sa vie, sa mort et sa généalogie) et proviennent aussi du plus grand cimetière de Coimbra. Ces individus sont nés entre 1826 et 1922 et décédés entre 1904 et 1938. Parmi ces individus, 46 ont un âge compris entre 7 et 20 ans (Rocha 1995).

La collection de squelettes de référence de l'Université d'Athènes (Grèce) s'est constituée en deux temps, entre 1996 et 1997, et entre 2001 et 2003. Elle regroupe 214 squelettes identifiés provenant de plusieurs cimetières de la région d'Athènes. Les restes humains ont été exhumés 3 à 5 ans après l'inhumation et placés dans des boîtes individuelles dans un ossuaire avant d'être collectés. Décédés entre 1960 et 1996, l'âge, le sexe, la cause de la mort, la profession et le lieu de naissance de ces individus sont connus. Les 15 sujets non adultes ont un âge compris entre 0 et 20 ans (Eliopoulos *et al.* 2007).

La collection *Spitalfields Coffin Plate* (conservée au Muséum d'Histoire Naturelle de Londres) attire l'attention de part sa particularité. En effet, le cimetière de l'église paroissiale de Spitalfields à Londres, dont elle est issue, a fonctionné de 1729 à 1852, soit en pleine période de révolution industrielle. Cette population inhumée, en grande partie préjennerienne, représente un total de 968 individus. Un total de 389 individus a été identifiés (*a minima*, nom, âge au moment du décès, date du décès et sexe) grâce aux plaques des cercueils individuels dans lesquels ils ont été inhumés (confirmé par les registres paroissiaux). Un sous-ensemble de 90 sujets immatures peut être isolé, les âges sont compris entre 0 et 19 ans. Malgré la bonne représentation de cette classe d'âge, et en dehors d'une conservation très variable, l'utilisation de cette collection pour une étude de la croissance normale peut être remise en question. En effet, cette population est issue des classes socio-économiques ouvrière et moyenne et est concernée par un certain nombre d'affections. La population en générale est carencée. Les sujets immatures présentent des anomalies de croissance et de développement. Ils sont petits pour leur âge par rapport aux standards actuels et des retards apparaissent avant l'âge d'un an. Ceci a été mis en relation avec, notamment, une alimentation carencée et non adaptée. De nombreux signes osseux de stress ont été relevés et vingt cas de rachitisme actif ont été identifiés parmi ces enfants (Molleson *et al.* 1993b).

6.3. Constitution de notre corpus d'étude

L'histoire généralement compliquée de la constitution de certaines collections, le nombre restreint de sujets immatures par rapport au nombre des sujets adultes et la collecte de squelettes incomplets voire de pièces osseuses isolées (notamment de par un intérêt majoritaire du squelette crânien par rapport au squelette infracrânien) expliquent la rareté des pièces osseuses infracrâniennes immatures. L'ensemble de ces considérations associé à des législations plus ou moins précises et restrictives selon les pays quant au devenir des restes humains et l'accès plus ou moins facilité de certaines collections et leur condition d'utilisations plus ou moins contraignantes, sont autant d'arguments qui expliquent la constitution de notre corpus d'étude.

Ce corpus se compose de trois échantillons issus de collections différentes (Figure 22, Tableau 6, Tableau 7) :

(1) La collection ostéologique du Département d'Anatomie Normale de la faculté de Médecine de Strasbourg, pour laquelle un échantillon de 16 individus d'âges compris entre 0 et 20 ans a été retenu.

(2) La collection du Muséum National d'Histoire Naturelle (Paris), pour laquelle un échantillon de 17 individus d'âge compris entre 7 mois *in utero* et 14,28 ans a été retenu.

(3) La collection Simon conservée au Département d'Anthropologie et d'Écologie de l'Université de Genève (Suisse) pour laquelle un échantillon de 10 individus d'âge compris entre 0 et 18 ans a été retenu.

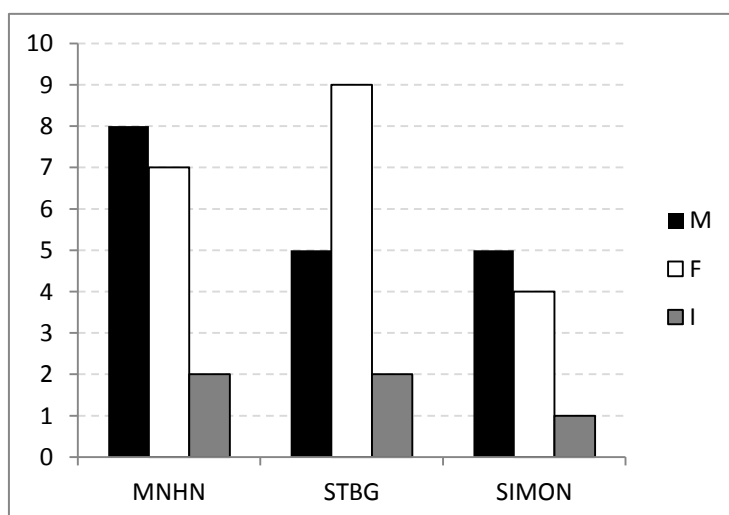


Figure 22 - Répartition de l'échantillon par collection et par sexe (M : sexe masculin, F : sexe féminin, I : sexe indéterminé. MNHN : individus sélectionnés dans la collection du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, STBG : individus issus de la collection du Département d'Anatomie Normale de la faculté de Médecine de Strasbourg, SIMON : sujets provenant de la collection du Département d'Anthropologie et d'Ecologie de l'Université de Genève).

Tableau 6 - Composition du corpus d'étude en fonction de la provenance de l'échantillon et du sexe (*n* correspond aux nombres d'individus, l'intervalle d'âge correspond à l'âge le plus petit et le plus grand pour chaque catégorie, $m \pm \sigma$ correspond à la moyenne plus ou moins l'écart type pour chaque catégorie).

Echantillon	Sexe	<i>n</i>	âges	
			Intervalle (années)	$m \pm \sigma$ (années)
MNHN	F	7	[-0,17 - 13,79]	5,23 \pm 5,16
	I	2	[1,11 - 7]	4,06 \pm 4,16
	M	8	[2,02 - 14,28]	6,13 \pm 4,80
	total	17	[-0,17 - 14,28]	5,52 \pm 4,65
Strasbourg	F	9	[0 - 19]	14,11 \pm 5,56
	I	2	[4 - 5]	4,50 \pm 0,71
	M	5	[10 - 20]	16,75 \pm 3,93
	total	16	[0 - 20]	13,73 \pm 5,92
Simon	F	4	[11 - 18]	15,50 \pm 3,11
	I	1	[0]	0,00
	M	5	[6 - 18]	14,80 \pm 1,10
	total	10	[0 - 18]	13,60 \pm 5,17
Complet	F	20	[-0,17 - 19]	11,28 \pm 6,63
	I	5	[0 - 7]	3,42 \pm 2,86
	M	18	[2,02 - 20]	10,93 \pm 6,40
	total	43	[-0,17 - 20]	10,22 \pm 6,60

Les collections ne sont pas uniformes en termes de conservation et de représentation osseuses. Pour constituer un échantillon censé représenter au mieux une variabilité normale, les individus présentant des signes évidents de pathologie sur leur squelette et/ou sur l'humérus lui-même ont été exclus. Généralement, il a fallu choisir entre humérus gauche et droit²⁴, en premier lieu c'est le mieux conservé des deux qui a été choisi et lorsque leur conservation était similaire, le côté gauche a été privilégié par rapport au côté droit. Le point de départ de cette étude étant la croissance, et devant la rareté des squelettes infracrâniens immatures, le parti a été pris d'inclure les individus d'âges connus et de sexe indéterminé.

²⁴ En effet, le coût des acquisitions microtomodensitométriques nous a conduits à restreindre la quantité d'humérus microscannés.

Tableau 7 – Informations générales sur les individus du corpus représentant la variabilité normale (MNHN : Muséum National d'Histoire Naturelle, C.Sim : Collection Simon, C.Stbg : Collection Strasbourg, * indique le fœtus de 7 mois in utero, F : Féminin, I : Indéterminé, M : Masculin, G : Gauche, D : Droit).

Collection de provenance	Sujet (numérotation dans la collection)	Age (ans)	Sexe	humérus acquis	Longueur maximum (cm)	Microscanner utilisé	Résolution (mm)
MNHN	25962	-0,17*	F	G	5,90	v tome x 240 L	0,008311
C.Sim	STO_02	0,00	I	G	6,22	Skyscan 1076	0,017720
C.Stbg	embr.98	0,00	F	G / D	5,52 / 5,56	BIR ACTIS 225/300	0,007341 / 0,007338
MNHN	30184	0,50	F	G	7,48	v tome x 240 L	0,009989
MNHN	25969	1,11	I	G	9,05	v tome x 240 L	0,013406
MNHN	25939	2,02	M	G	10,9	v tome x 240 L	0,013580
MNHN	25964	2,19	F	G	10,5	v tome x 240 L	0,013755
MNHN	25957	2,32	M	G	10,4	v tome x 240 L	0,012974
MNHN	25934	2,99	M	G	12,3	v tome x 240 L	0,016859
MNHN	25966	3,84	F	D	13,9	v tome x 240 L	0,016185
MNHN	30112	3,93	M	G	14,2	v tome x 240 L	0,015904
C.Stbg	embr.353	4,00	I	D	12,7	BIR ACTIS 225/300	0,016081
MNHN	30111	4,91	M	G	14,2	v tome x 240 L	0,017612
C.Stbg	embr.352	5,00	I	G / D	15,6 / 15,5	BIR ACTIS 225/300	0,018247 / 0,01826
MNHN	30181	5,59	M	G	17,1	v tome x 240 L	0,017612
C.Sim	ECH_01	6,00	M	D	18,1	Skyscan 1076	0,017720
MNHN	25968	6,51	F	G	17,6	v tome x 240 L	0,017612
MNHN	25967	7,00	I	G	15,0	v tome x 240 L	0,015773
C.Sim	CRA_05	9,00	M	G	20,9	Skyscan 1076	0,017720
MNHN	25949	9,95	F	G	20,7	v tome x 240 L	0,019188
C.Stbg	embr.355	10,00	M	D	18,9	BIR ACTIS 225/300	0,018260
C.Sim	PAM_12	11,00	F	G	25,4	Skyscan 1076	0,017720
MNHN	29665	13,00	M	G	24,1	v tome x 240 L	0,019725
MNHN	29674	13,79	F	D	28,2	v tome x 240 L	0,019939
C.Stbg	embr.360	14,00	F	G / D	22,4 / 22,8	BIR ACTIS 225/300	0,019159 / 0,019187
C.Stbg	embr.536	14,00	F	G / D	22,9 / 23,0	BIR ACTIS 225/300	0,019707 / 0,019707
C.Stbg	embr.354	14,00	F	G	24,7	BIR ACTIS 225/300	0,019201
MNHN	29659	14,28	M	G	20,9	v tome x 240 L	0,019697
C.Sim	LSZ_12	15,00	M	G	26,6	Skyscan 1076	0,017720
C.Sim	LSZ_01	16,00	M	G	27,5	Skyscan 1076	0,017720
C.Sim	LAU_25	16,00	F	G	34,5	Skyscan 1076	0,017720
C.Stbg	embr.466	16,00	F	G / D	26,2 / 26,4	BIR ACTIS 225/300	0,019735 / 0,019707
C.Stbg	embr.359	16,00	F	D	28,4	BIR ACTIS 225/300	0,018246
C.Sim	ECH_06	17,00	F	D	28,5	Skyscan 1076	0,017720
C.Stbg	antroP.1363	17,00	F	G / D	27,2 / 27,3	BIR ACTIS 225/300	0,018233 / 0,018246
C.Stbg	embr.358	17,00	M	G / D	28,3 / 28,2	BIR ACTIS 225/300	0,018246 / 0,018246
C.Stbg	338/C 152	17,00	F	G / D	28,7 / 29,4	BIR ACTIS 225/300	0,020072 / 0,020072
C.Sim	MOI_11	18,00	F	G	29,4	Skyscan 1076	0,017720
C.Sim	LAU_13	18,00	M	G	36,9	Skyscan 1076	0,017720
C.Stbg	embr.356	18,00	M	G	27,9	BIR ACTIS 225/300	0,018262
C.Stbg	embr.373	18,75	M	G / D	32,6 / 32,5	BIR ACTIS 225/300	0,018246 / 0,018269
C.Stbg	embr.347	19,00	F	G	30,6	BIR ACTIS 225/300	0,018259
C.Stbg	embr.540	20,00	M	G / D	33,6 / 33,7	BIR ACTIS 225/300	0,018246 / 0,018246

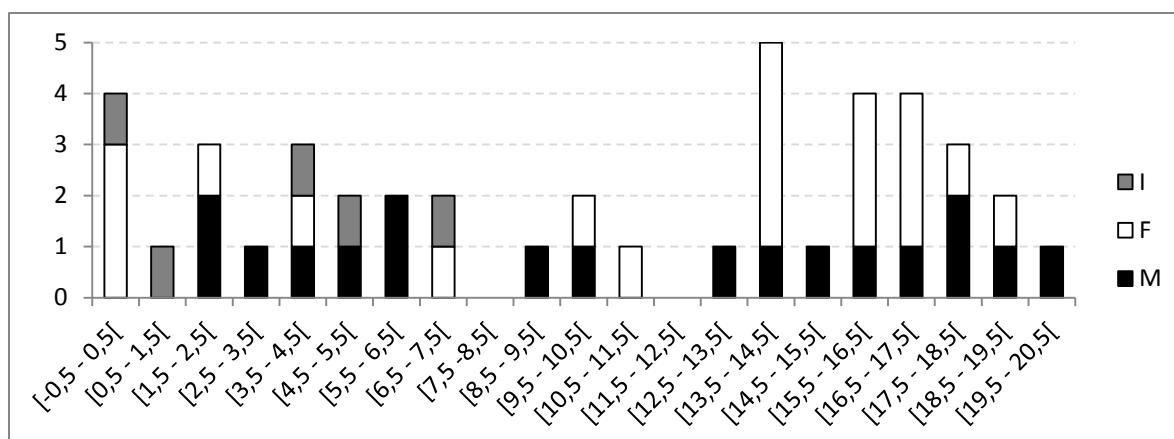


Figure 23 - Distribution par classe d'âge annuelle et par sexe du corpus d'étude dans sa globalité (F, sexe féminin ; M, sexe masculin ; I, sexe indéterminé).

Le corpus de cette étude se compose de 43 individus d'âge compris entre 7 mois *in utero* et 20 ans, parmi lesquels 20 individus de sexe féminin et 18 individus de sexe masculin. La majorité des classes d'âge annuel est représentée (exceptée la classe des [7,5 - 8,5[ans et la classe des [11,5 - 12,5[ans) et 8 des 21 classes contiennent au moins un enfant de sexe féminin et un enfant de sexe masculin (Figure 23).

Tableau 8 - Composition du corpus d'étude en fonction de la phase de croissance et du sexe (*n* correspond aux nombres d'individus, l'intervalle d'âges correspond à l'âge le plus petit et le plus grand pour chaque catégorie, $m \pm \sigma$ correspond à la moyenne plus ou moins l'écart type pour chaque catégorie).

Période de croissance	Sexe	n	âges	
			Intervalle (années)	$m \pm \sigma$ (années)
<i>In utero</i>	F	1	[-0,17]	-
	I	0	-	-
	M	0	-	-
	total	1	[-0,17]	-
Petite enfance [0 - 3[ans	F	3	[0 - 2,19]	$0,90 \pm 1,15$
	I	2	[0 - 1,11]	$0,56 \pm 0,78$
	M	3	[2,02 - 2,99]	$2,44 \pm 0,50$
	total	8	[0 - 2,99]	$1,39 \pm 1,15$
Enfance [3- 13[ans	F	4	[3,84 - 11,0]	$7,83 \pm 3,28$
	I	3	[4,00 - 7,00]	$5,33 \pm 1,53$
	M	6	[3,93 - 10,0]	$6,57 \pm 2,40$
	total	13	[3,84 - 11,0]	$6,67 \pm 2,52$
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	[13,79 - 19,0]	$15,98 \pm 1,73$
	I	0	-	-
	M	9	[13 - 20]	$16,67 \pm 2,28$
	total	21	[13 - 20]	$16,28 \pm 1,96$

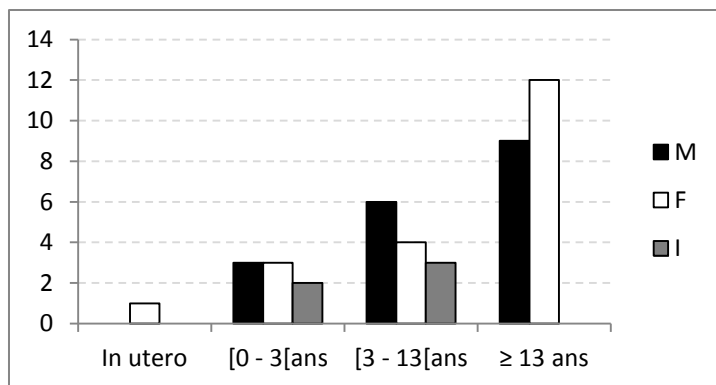


Figure 24 - Distribution du corpus d'étude par phase de croissance et par sexe (F, sexe féminin ; M, sexe masculin ; I, sexe indéterminé).

En relation avec les différentes phases de la courbe de croissance, nous avons décidé de diviser notre échantillon en trois groupes : la petite enfance ([0 - 3[ans), l'enfance ([3 - 13[ans) et l'adolescence (≥ 13 ans), composés respectivement de 8, 13 et 21 individus (Figure 24, Tableau 8). Le stade *in utero* n'est présenté qu'à titre indicatif étant donné le nombre minimaliste d'individus concernés.

6.4. Cas paléopathologiques

Nous résumons, dans le tableau 9 ci-dessous et présentons dans la Figure 25, les différents cas paléopathologiques étudiés dans ce travail. Les nosologies, génétique, métabolique, hématologique, traumatique, et systémique, sont représentées par au moins un cas avéré d'une maladie osseuse caractéristique.

Tableau 9 - Synthèse des cas paléopathologiques étudiés dans ce travail et représentant une certaine variabilité pathologique († âges estimés selon Moorrees *et al.* 1963a, 1963b ; * âges réels ; I : indéterminé ; F : féminin ; G : gauche ; D : droit).

Pathologie	Histiocytose L.	Anémie	Rachitisme	Humérus varus	Nanisme			
Nosologie	Systémique	Hématologique	Métabolique	Traumatique	Génétique			
Sujet	S37	S1106	S83	T2017	V0716	V0884	V0485	V0486
Provenance	La Granède, Millau, France	Saint-Laurent, Grenoble, France	Cognac-Saint-Martin, France	La Madeleine, Orléans, France	Middenbimster, Pays-Bas			
Âge (ans)	1 - 2,5†	1,5 - 2,5†	0,6-1,7†	6 - 7,5†	10*	0,01*	0*	0*
Sexe	I	I	I	I	F	F	I	I
Humérus analysés	G	G	D	G / D	G	G	G	G
Longueur maximum (cm)	9,57	11,30	10,07	20,70 / 17,80	19,10	6,17	6,81	6,15
µCT-scanner	v tome x S	GE eXplore Locus	v tome x S	v tome x 240 L	GE nanotom			
Résolution (mm)	0,011	0,020467	0,011	0,019159 / 0,019159	0,028	0,012	0,012	0,012

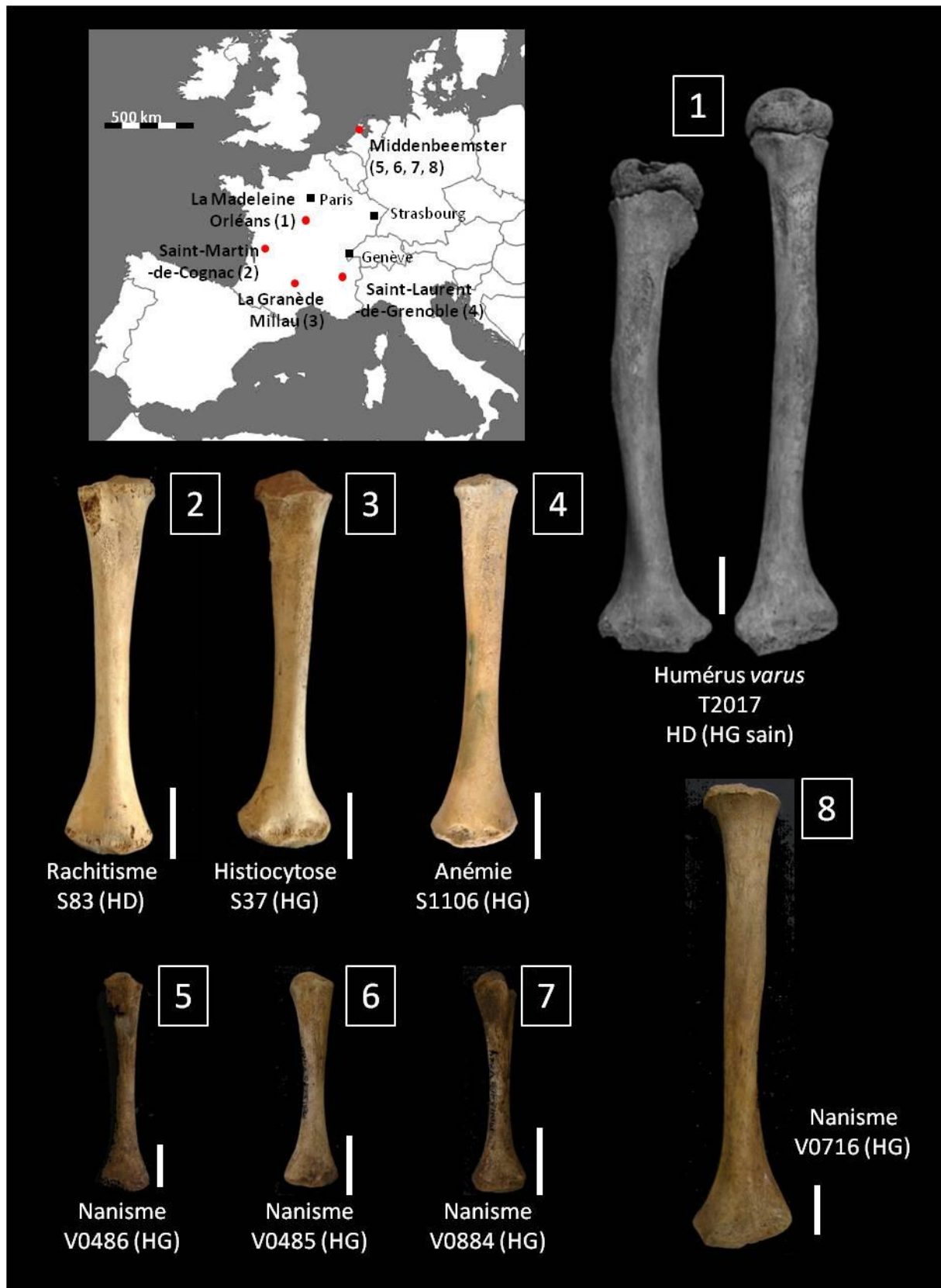


Figure 25 – Humérus des sujets pathologiques microscannés pour notre étude (Carte de provenance géographique des différents cas pathologiques et photographies des humérus considérés, HD : humérus droit, HG : humérus gauche, l'échelle à droite de chaque humérus représente 2 cm, l'illustration de l'humérus varus est tirée de Kacki *et al.* 2011).

6.4.1. La nosologie systémique : un cas d'histiocytose langerhansienne

6.4.1.1. Définition

L'Histiocytose Langerhansienne (HL) est caractérisée par une prolifération clonale anormale des cellules de Langerhans. Ces histiocytes ont pour fonction de présenter les antigènes aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Ces cellules formées dans la moelle osseuse à partir de cellules souches sont transportées par le sang vers l'épiderme, où elles y jouent un rôle dans le contrôle immunitaire. Contrairement aux cellules de Langerhans saines, qui ne sont présentes que dans la peau et les poumons, ces histiocytes pathologiques peuvent infiltrer tous les tissus et organes. Cette infiltration caractérise l'aspect pathologique des histiocytoses (Chu et Jaffe 1994 ; Cline 1994 ; Brichard 2000 ; Resnick 2002 ; Hoover *et al.* 2007).

Cette maladie a été décrite successivement sous ses différentes formes cliniques. En 1865, le granulome éosinophile a été identifié (Smith 1865). Les autres formes cliniques ont été décrites par Hand (1893), Kay (1905), Schüller (1915), Christian (1920), Letterer (1924) et Siwe (1933). C'est seulement en 1953 que le lien entre ces différentes expressions a été fait (Lichtenstein 1953), et ces maladies ont été regroupées sous le nom d'histiocytose X. En 1973, il a été démontré que ce groupe se caractérise par la prolifération des cellules de Langerhans (Nezelof *et al.* 1973), conduisant la *Histiocyte Society* à le renommer Histiocytose Langerhansienne en 1987 (The Writing Group of the Histiocyte 1987).

L'histiocytose langerhansienne est considérée comme un désordre néoplasique et regroupe classiquement trois types auxquels peut s'ajouter parfois un quatrième.

Type 1 : La forme unifocale (préalablement nommée granulome éosinophile) implique seulement le système squelettique et représente 70 % des cas. Elle peut être monostotique ou polyostotique et est associée à une douleur localisée et souvent à des fractures pathologiques. Elle affecte majoritairement les garçons âgés de 5 à 10 ans. Cette catégorie d'HL guérit spontanément dans la majorité des cas (Stull *et al.* 1992 ; Resnick 2002 ; Imashuku *et al.* 2009).

Type 2 : La forme multifocale unisystémique, aussi connue sous le nom de maladie d'Hand-Schüller-Christian, représente 20 % des cas. On lui associe les critères diagnostiques majoritaires que sont les lacunes crâniennes, l'exophtalmie (produite par une masse osseuse à l'intérieur de l'orbite) et un diabète insipide (dû à l'infiltration de l'hypophyse). Les garçons sont plus atteints que les filles, pour un âge compris entre 2 et 5 ans. Cette forme présente une large dissémination dans le corps, le décès suite à cette maladie est rare, mais survient dans 10 % des cas (les causes de la mort incluent des anémies, des maladies respiratoires, *etc.*) (Komp *et al.* 1980 ; Stull *et al.* 1992 ; Resnick 2002 ; Imashuku *et al.* 2009).

Type 3 : La forme multifocale plurisystémique, connue sous le nom de maladie de Letterer-Siwe, concerne les nouveaux-nés et les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans et n'est autre que la forme multiviscérale (affectant la peau, les os, le foie, la rate et les poumons). Elle représente 10 % des cas et est la forme d'HL la plus aigüe et la plus agressive. Dans ce cas le pronostic vital est plutôt mauvais (Stull *et al.* 1992 ; Resnick 2002 ; Imashuku *et al.* 2009).

Il peut être mentionné une quatrième forme à expression dermatologique, affectant les nouveaux-nés uniquement, qui guérit spontanément en quelques semaines ou mois et qui met en cause une prolifération histiocytaire : le syndrome d'Hashimoto-Pritzker (ou HL congénitale) (Brichard 2000).

Il y a consensus sur le fait que de nombreuses formes transitionnelles existent entre les trois types décrits précédemment. Ils peuvent être considérés comme différents stades du même processus pathologique. En effet, des observations cliniques ont mis en évidence la transformation du type 1 en type 2, du type 3 en type 2 ou du type 2 en type 3 (Stull *et al.* 1992 ; Donadieu *et al.* 1996 ; Maroteaux *et al.* 2002 ; Resnick 2002 ; Azouz *et al.* 2005 ; Donadieu *et al.* 2008).

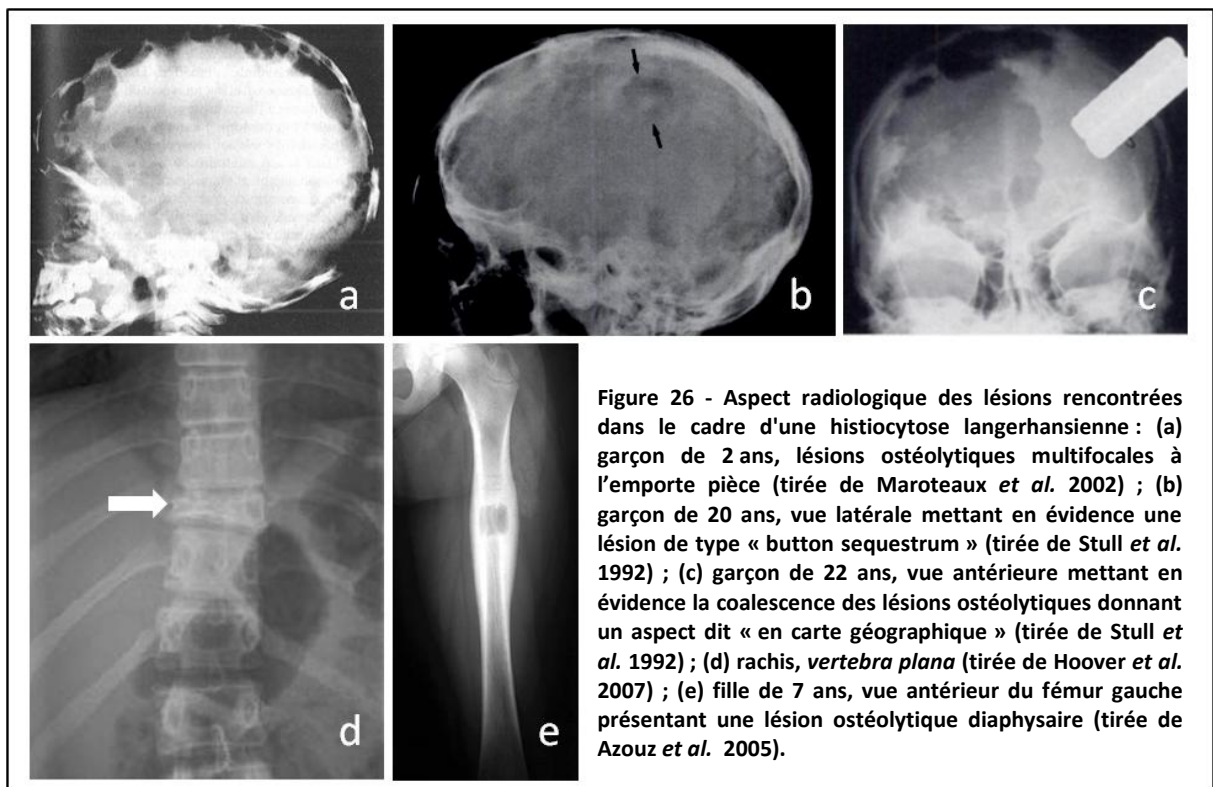
Les atteintes squelettiques peuvent expliquer d'autres désordres cliniques : la fonction des nerfs crâniens peut être affectée par les lésions situées à la base du crâne. Les patients pour lesquels est diagnostiquée une HL peuvent présenter une hypercalcémie ou une anémie (Donadieu *et al.* 1996), ce qui peut corroborer d'autres signes osseux non caractéristiques de la maladie elle-même (Donadieu *et al.* 2008).

L'HL est une maladie rare avec une incidence de 1,24 cas pour 100 000 naissances par an pour des enfants dont l'âge est compris entre 0 et 2 ans et de 0,45 cas pour 100 000 naissances par an pour des enfants dont l'âge est compris entre 0 et 15 ans (Donadieu *et al.* 1996). L'étiologie de cette maladie est toujours inconnue à l'heure actuelle, cependant même si une origine virale est suspectée (cytomégalovirus, herpès de type 6, EBV ou encore HIV) rien n'élimine un désordre d'ordre génétique (mutation génique responsable de la prolifération des cellules de Langerhans) (Hoover *et al.* 2007). L'association de l'HL avec un cancer est fréquemment mentionnée (Donadieu *et al.* 2008).

6.4.1.2. Atteintes squelettiques

Même si les lésions osseuses ne sont pas pathognomoniques, quelques aspects restent cependant typiques (Donadieu *et al.* 2008). Les os les plus fréquemment touchés sont les os de la voûte crânienne, suivis par la mandibule, les humérus, les côtes, les vertèbres thoraciques et lombaires, et les fémurs. Les os crâniens présentent des lésions ostéolytiques dites « à l'emporte pièce » (Figure 26a) qui s'initient au sein du diploé (Stull *et al.* 1992 ; Donadieu *et al.* 1996 ; Maroteaux *et al.* 2002 ; Resnick 2002 ; Azouz *et al.* 2005 ; Donadieu *et al.* 2008). Parfois ces lésions

peuvent contenir un fragment d'os intact appelé "*button sequestrum*" (Figure 26b) ou séquestre en bouton (David *et al.* 1989 ; Azouz *et al.* 2005 ; Jennin *et al.* 2011). Les tables interne et externe ne sont pas atteintes de la même façon. Les lésions crâniennes sont relativement arrondies avec des bords biseautés, elles peuvent se chevaucher et présenter un aspect dit de « carte géographique » (Figure 26c). L'HL ne produit normalement pas de lésions franchissant les sutures crâniennes, cependant ce phénomène a déjà été décrit (Stull *et al.* 1992). Les lésions crâniennes sont seulement d'ordre lytique. Au niveau de la mandibule et des os maxillaires, les atteintes pathologiques détruisent la plupart du temps l'os alvéolaire donnant un aspect radiographique bien connu qu'est celui des « dents flottantes ». Les os longs sont souvent atteints dans leurs parties métaphysaires ou diaphysaire (Figure 26e). La prolifération histiocytaire peut éroder l'os cortical et aussi induire une réaction périostée (Biswal *et al.* 1994 ; Kransdorf et Smith 2000). Les destructions vertébrales produisent l'aspect classique de *vertebra plana* (Figure 26d).



6.4.1.3. Paléopathologie

À travers la littérature paléopathologique, seulement 17 cas d'HL ont été rapportés (Tableau 10, p. 98). Ils concernent toutes les tranches d'âge, du nouveau-né au jeune adulte, pour des périodes aussi reculées que le Paléolithique et jusqu'à des périodes très récentes (Strouhal 1977,

1978 ; Thillaud 1981 ; Gregg *et al.* 1982 ; Wada *et al.* 1987 ; Williams 1993 ; Barnes et Ortnier 1997 ; Mays et Nerlich 1997 ; Brothwell 1998 ; Zink et Nerlich 2001 ; Spigelman *et al.* 2006 ; Vidal 2010 ; Domett et Buckley 2012). Même si l'HL n'est pas souvent identifiée avec certitude, cette maladie est souvent proposée dans le diagnostic différentiel (Waldron 1987 ; Ricci *et al.* 1994 ; Marks et Hamilton 2007 ; Assis et Codinha 2010 ; Wasterlain *et al.* 2011 ; Bauduer *et al.* 2014). Il est intéressant de noter que l'HL peut être confondue avec une tuberculose (Donadieu *et al.* 1996), bien plus souvent reconnue en contexte archéologique (Lewis 2004). Cette confrontation entre histiocytose langerhansienne et tuberculose fait l'objet de la discussion de Spigelman et collaborateurs (2006) et du cas que nous étudions ici.

6.4.1.4. Le cas étudié

- Contexte archéologique

Le site archéologique de "*l'Oppidum de La Granède*" est situé sur la bordure nord du plateau du Larzac et culmine à 797 mètres, dominant la ville de Millau (Aveyron, France). Il s'agit d'une place fortifiée avec plusieurs phases de construction de remparts, et a été mis au jour en 1959. Le site s'étend sur deux hectares et se divise en deux parties. La première correspond à l'aire d'habitat ; la seconde, à l'aire de culte. La présence humaine y est attestée au moins depuis la fin du Bronze final IIIb et jusqu'au 13^e siècle. L'occupation funéraire y est prouvée du 5^e au 10^e siècle. Cette période se divise en deux phases qui concordent avec l'évolution architecturale de l'église (un premier état est reconnu du 5^e au 7^e siècle ; un second, du 7^e au 10^e siècle). Les fouilles archéologiques ont permis de révéler quelques 150 sépultures et près de 190 individus (Saint-Pierre 2010).

L'individu qui entre dans le corpus paléopathologique de cette thèse a été mis au jour en 2008 et les datations radiocarbone estiment une mort de l'individu survenue entre 973 et 1024 apr. J.-C., correspondant à la fin de l'occupation de l'espace funéraire. La sépulture a été découverte dans une zone spécifique de l'église, au milieu du chœur. Le corps a été inhumé dans une tombe en bâtière faite de plusieurs dalles de calcaire et creusée dans un niveau de remplissage. La tombe est orientée est-ouest, le sujet présente sa tête à l'ouest ; il s'agit d'une sépulture primaire. Il s'agit d'un enfant d'âge compris entre 1 et 2,5 ans, le squelette n'est plus en connexion mais présente une logique anatomique. Les os sont bien conservés mais moyennement représentés (Saint-Pierre et Colombo 2010).

- Description paléopathologique

Macroscopiquement, le crâne (os occipital et pariétal droit) montre plusieurs lésions affectant différemment les deux tables et le diploé. L'os occipital (Figure 27a), dont la table externe est la plus atteinte, présente une importante lésion ostéolytique bordée de lésions périphériques plus petites. La lésion centrale a un aspect dit « de carte géographique ». Cette lésion importante est divisée en deux par un pont osseux partiellement affecté par l'ostéolyse. Les résidus intacts de table externe présents au sein de la lésion définissent les «séquestres en bouton». Des lésions plus petites à l'emporte pièce circulaires sont aussi présentes. L'os pariétal droit (Figure 27b) est aminci postérieurement par une abrasion des tables et présente deux lésions en carte géographique. Un groupe de lésions ostéolytiques touchant essentiellement la table externe se situe au niveau de l'éuryon. Des SES associées à une décoloration blanchâtre périphérique (Hershkovitz *et al.* 2002) sont observée sur la surface endocrânienne des os occipital et pariétaux gauche et droit (Figure 27c). Les atteintes infracrâniennes concernent une côte (3^e ou 4^e gauche, Figure 27d), montrant sur sa partie postérieure une importante lacune ovale d'aspect boursoufflé surplombée par une épine osseuse (Colombo *et al.* 2014).

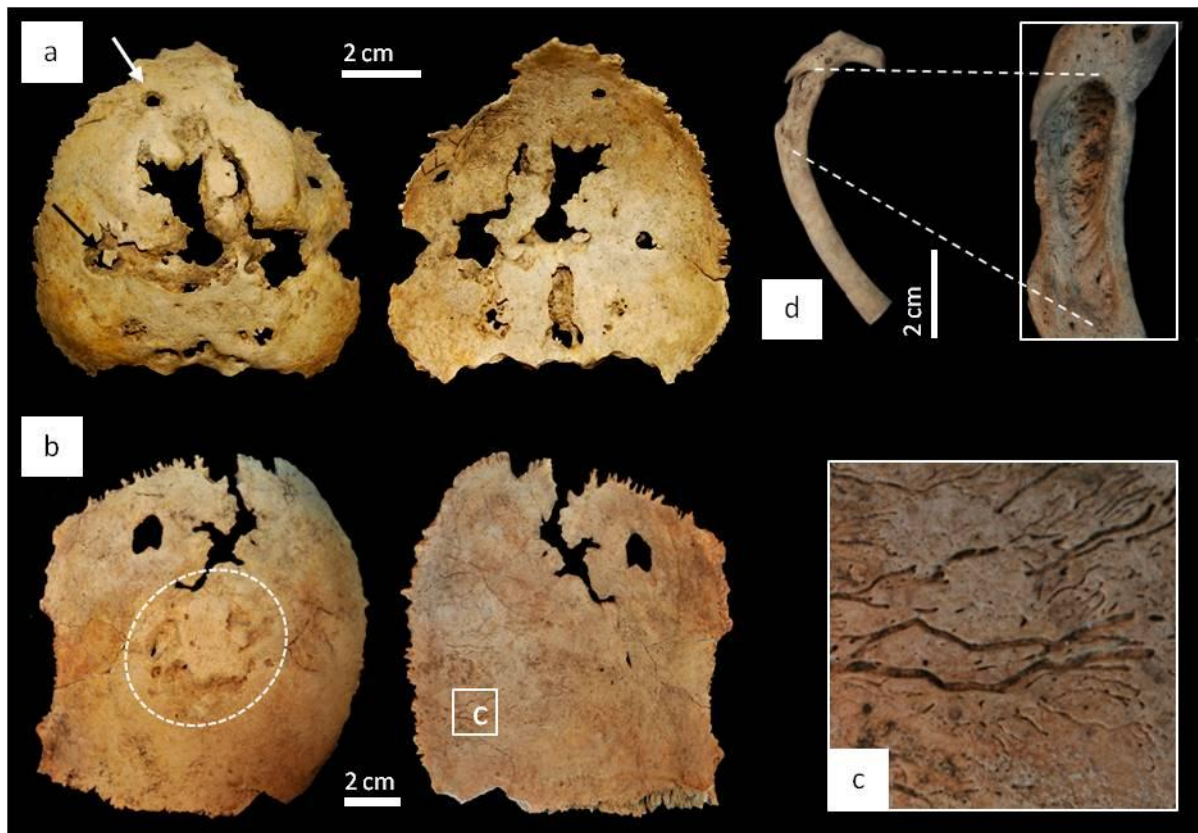


Figure 27 – Lésions osseuses, du sujet S37 (*Oppidum* de la Granède, Millau, Aveyron) attribuées à une histiocytose langerhansienne. (a) Vues exo- et endocrâniennes de l'os occipital (importante lésion ostéolytique d'aspect géographique, la flèche blanche montre une lésion à l'emporte pièce, la flèche noire montre un séquestre en bouton). (b) Vues exocrânienne (mise en évidence du groupe de lésions ostéolytiques) et endocrânienne de l'os pariétal droit. (c) SES sur la face endocrânienne de l'os pariétal. (d) Lésion costale.

Des lésions additionnelles, certainement des signes de stress non spécifique entraîné par la maladie elle-même ont été identifiées (microporosités corticales crâniennes et infracrâniennes, *cribra orbitalia* et hypoplasies linéaires de l'émail).

L'analyse d'image TDM a révélé que l'initiation de l'ostéolyse se fait dans le diploé et s'étend ensuite aux tables crâniennes. Les images TDM des os longs montrent des anomalies métaphysaires correspondant sur les images μ TDM à une organisation linéaire de la structure trabéculaire, parallèle à la physe. De plus, les images μ TDM ont permis d'identifier un séquestre enchevêtré dans l'espace diploïque des lésions ostéolytiques. La reconstruction 3D du crâne a conduit à l'identification d'une lésion non visible sur le crâne fragmenté sur l'os temporal droit, et montre le chevauchement des lésions lytiques sur les sutures crâniennes (Colombo *et al.* 2014).

- Diagnostics

Les lésions crâniennes observées sont uniquement lytiques, plurifocales, présentant un aspect en carte géographique ou à l'emporte pièce, et n'affectent pas les tables de la même façon. Elles s'initient dans le diploé et contiennent des séquestres en bouton. Les lésions peuvent chevaucher les sutures ; une lésion costale et des anomalies métaphysaires des os longs sont relevées. Même si certains signes classiques ne sont pas observés ici (dents flottantes et *vertebra plana*), une HL semble être le diagnostic le plus parcimonieux considérant l'âge du sujet, la distribution et l'aspect de ses lésions (Stull *et al.* 1992 ; Donadieu *et al.* 1996 ; Maroteaux *et al.* 2002 ; Resnick 2002 ; Azouz *et al.* 2005 ; Donadieu *et al.* 2008).

En raison du jeune âge du sujet, du processus exclusivement lytique, de la taille, de la forme, de la localisation, de l'aspect plurifocal, de l'initiation diploïque des lésions, un nombre certain de maladies a pu être écarté (Colombo *et al.* 2014). La tuberculose (TB) peut être discutée (Colombo *et al.* 2014) étant donné l'âge, les lésions crâniennes ostéolytiques à l'emporte pièce (Coupard 1882), plurifocales et polyostotiques, la présence de SES (Hershkovitz *et al.* 2002) et d'une lésion costale ressemblant à une ostéite avec abcès (Coupard 1882 ; Sorrel et Sorrel-Dejerine 1932). Seulement, la TB crânienne est rare, et les os faciaux sont plus affectés que ceux du crâne (Burrill *et al.* 2007). Les SES pourraient être indicatrices de maladie pulmonaire inflammatoire chronique (Hershkovitz *et al.* 2002) et l'ostéite costale, de maladie respiratoire non spécifique (Roberts 1999). L'HL conduit à des dysfonctionnements pulmonaires (Azouz *et al.* 2005) et à une immunodéficience pouvant faciliter une infection bactérienne. La TB ne peut être complètement écartée et l'association des deux (Okutan *et al.* 2006 ; Spigelman *et al.* 2006 ; Senanayake *et al.* 2011) pourrait être la cause de la mort.

Tableau 10 - Synthèse des cas d'histiocytose langerhansienne publiés dans la littérature scientifique (sexe : I, indéterminé ; M, masculin ; F, féminin. Forme d'HL : LS, maladie de Letterer-Siwe ; HSC, maladie de Hand-Schüller-Christian ; GE, Granulome Eosinophile ; GEM, Granulome Eosinophile Multiple. Représentation : C, os du crâne présent; IC, os intracrâniens présents. Conservation : + bon état de conservation, - mauvais état de conservation. *n.m.*, non mentionné. Les références en italique sont tirées de Mays et Nerlich (1997) ; les références en gras présentent les cas avec les critères les plus discriminants pour un diagnostic d'HL).

Individus			Contexte		Informations squelettiques					Références
Âge (années)	Sexe	Forme d'HL	Localisation	Période	Représentation	Conservation	Os atteints	Signes en accord avec HL	Signes additionnels	
0 - 0,5	I	LS	Centre-Ouest du Minnesota, États-Unis	500 - 1000 apr. J.-C.	C	<i>n.m.</i>	os de la voûte crânienne	77 petites lésions ostéolytiques à l'emporte pièce.	<i>n.m.</i>	Williams 1993
1,5 - 2,5	I	HSC avec tuberculose	Vác, Hongrie	1750 - 1770 apr. J.-C.	C + IC	+	os temporal, côtes	Nombreuses lésions ostéolytiques à l'emporte pièce. Pas de remodelage. Initiation des lésions dans l'espace diploïque.	<i>n.m.</i>	Spigelman <i>et al.</i> 2006
2 - 3	I	GE	Dakota du Sud, États-Unis	1750 - 1780 apr. J.-C.	C + IC	+	os frontal, pariétal, occipital	lésions ostéolytiques à l'emporte pièce circonscrites. Absence de remodelage.	<i>n.m.</i>	Gregg <i>et al.</i> 1982
2,5	I	<i>n.m.</i>	Illinois, États-Unis	1000 - 1600 apr. J.-C.	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	os infracrânien	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	Steinbock 1976
4,5 - 5,5	I	<i>n.m.</i>	Nebraska, États-Unis	1780 - 1820 apr. J.-C.	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	os crâniens et infracrâniens	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	Mann <i>et al.</i> 1994
6 - 7	I	<i>n.m.</i>		Premier Age du Fer	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	os crâniens	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	Liston 1991
8	I	<i>n.m.</i>	Wharram Percy, Angleterre	900 - 1600 apr. J.-C.	C + IC	+	mandibule et os temporal gauche	lésions ostéolytiques étendues.	<i>cribra orbitalia</i> <i>cribra cranii</i>	Mays et Nerlich 1997
8 - 10	I	GE	Cambrai, France	8 ^e siècle apr. J.-C.	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	os pariétal, occipital et mandibule	Lésions ostéolytiques à bord réguliers et biseautés. Les deux tables crâniennes sont affectées. séquestre en bouton. dents flottantes.	<i>n.m.</i>	Vidal 2010
< 10	I	GE ou HSC	Neuburg, Allemagne	300 - 400 apr. J.-C.	C + IC	-	os pariétaux et occipital	Multiples lésions ostéolytiques bien délimitées. Séquestres en	<i>n.m.</i>	Zink et Nerlich 2001

Individus			Contexte		Informations squelettiques					Références
Âge (années)	Sexe	Forme d'HL	Localisation	Période	Représentation	Conservation	Os atteints	Signes en accord avec HL	Signes additionnels	
								bouton. Lésions en plage d'aspect géographique. Lésions chevauchant les sutures.		
10	I	<i>n.m.</i>	Etat de New-York, États-Unis	1200 apr. J.-C.	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	os crâniens et infracrâniens	<i>n.m.</i>	<i>n.m.</i>	Steinbock 1976
11 - 14	I	HSC ou GE	Naga-ed-Dêr, Égypte	2500 - 2200 apr. J.-C.	C + IC	+	os pariétal, occipital et pelviens	Lésions ostéolytiques en plage d'aspect géographique. Les deux tables crâniennes affectées. Chevauchement des sutures	<i>cribra orbitalia</i>	Strouhal 1977
12 - 14	I	GEM avec trépanation	Corinthe, Grèce	début du 14 ^e siècle apr. J.-C.	C + IC	-	os pariétaux, frontal, occipital et vertèbres thoraciques	Lésions destructives multiples et coalescentes. Lésions lytiques ovales et larges. Les deux tables crâniennes affectées. Stries perpendiculaires aux bords des lésions.	<i>cribra orbitalia</i> périostite	Barnes et Ortner 1997
25	M	GE?	Naga-ed-Dêr, Égypte	2500 - 2200 av. J.-C.	C + IC	-	os pariétaux et frontaux, 4 ^e et 5 ^e vertèbre thoracique	Lésions à l'emporte pièce circonscrites. Pas de remodelage. Chevauchement des sutures.	<i>cribra orbitalia</i>	Strouhal 1977
25 - 30	M	GE ou carcinome métastatique	Tell Songor-A, Iraq	-	C + IC	+	os temporal, pariétal, occipital, sphénoïde, mandibule, métaphyse humérale, scapula, côtes, vertèbres,	Processus ostéolytique. Initiation des lésions dans l'espace diploïque ou trabéculaire et expansion corticale.	<i>n.m.</i>	Wada <i>et al.</i> 1987

Individus			Contexte		Informations squelettiques					Références
Âge (années)	Sexe	Forme d'HL	Localisation	Période	Représentation	Conservation	Os atteints	Signes en accord avec HL	Signes additionnels	
adulte	M	GE	Norregard, Danemark	Néolithique tardif à moyen	C	-	sternum, os coxal, fémur os pariétal et occipital (côté gauche de la suture lambdoïde)	Lésions ostéolytiques avec bords bien définis.	<i>n.m.</i>	Brothwell 1998
adulte	F	GEM	Phum Snay, Cambodge	350 av. J.-C. - 200 apr. J.-C.	C	-	os frontal, pariétal et occipital	Lésions ostéolytiques multifocales et circulaires. Distribution asymétrique. Tables crâniennes et diploé affectés.	<i>n.m.</i>	Domett et Buckley 2012
adulte	M	GEM	Eyzies de Tayac, France	Paléolithique	C + IC	-	os frontal, mandibule, aile iliaque gauche et fémur gauche	Lésions ostéolytiques.	<i>n.m.</i>	Thillaud 1981

6.4.2. La nosologie hématologique : un cas d'anémie

6.4.2.1. Définition

Il ne s'agit pas d'une maladie spécifique mais plutôt d'un symptôme et se caractérise par une réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène par l'intermédiaire de l'hémoglobine²⁵ (Hb). L'anémie survient lorsque le taux d'hémoglobine dans le sang est bas (anomalie du nombre d'hématies par perte, destruction, défaut de production, défaut de synthèses des chaînes protéiques) et/ou quand l'efficacité de cette dernière à remplir sa fonction est mauvaise (Resnick 2002). L'anémie (toutes causes confondues) affecte, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de deux milliards de personnes dans le monde (Milman 2011). La forme la plus représentée est l'anémie ferriprive qui est due à une carence en l'élément fer, correspond à 75-80 % des cas. Le fer est essentiel aux métalloprotéines impliquées dans le transport de l'oxygène, les deux tiers des réserves sont concentrés dans l'hémoglobine elle-même. Si les réserves ne sont pas suffisantes dans la moelle osseuse, la production d'hémoglobine diminue et le taux d'hématie dans le sang chute (Milman 2011). L'anémie peut aussi être due à des carences vitaminiques majoritairement d'origine alimentaire (notamment en acide folique, B12, A, C ou D), entraînant pour les carences en vitamine B12 et en acide folique une anémie mégaloblastique avec un volume moyen d'hématie élevé dans le sang. L'anémie est un symptôme parmi d'autres pour ce type de carence. L'anémie peut également résulter d'infection ou d'infestation par des parasites, ces états entraînant des carences (Milman 2011). La dernière cause pouvant être d'ordre génétique (constitutionnelle ou héréditaire) avec les anémies hémolytiques (déséquilibre dans la synthèse de chaîne polypeptidique de l'hémoglobine comme pour les thalassémies²⁶ ou la drépanocytose²⁷) et les cytopénies congénitales (Maroteaux *et al.* 2002).

Les groupes les plus sujets à l'anémie sont les enfants en bas-âge (jusqu'à 5 ans) et les individus de sexe féminin en général (les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes en particulier) (Mclean *et al.* 2009). Ceci peut s'expliquer par le fait que les besoins en fer d'un enfant lors de la première année de vie sont 10 fois supérieurs à ceux d'un homme ; et ceux d'une femme enceinte, de 2 à 5 fois supérieurs (Hercberg *et al.* 2001). L'anémie est une cause de mortalité infantile non négligeable, en 1990 près de 70 000 enfants et adolescents en sont morts à travers le monde (Brabin *et al.* 2001).

²⁵ Hémoprotéine constituée de quatre chaînes polypeptidiques, la forme $\alpha_2\beta_2$ représente 95 % de l'hémoglobine humaine, elle est produite dans les érythroblastes, précurseurs des hématies (Berthet 2006).

²⁶ Synthèse insuffisantes des chaînes α ou β de l'hémoglobine.

²⁷ Cette dernière est due à une mutation d'un acide aminé de la chaîne β de l'hémoglobine, entraînant une déformation des hématies en faucille et augmentant la viscosité du sang (Maroteaux *et al.* 2002).

6.4.2.2. Atteintes squelettiques

Les anémies d'ordre génétique semblent être les causes principales de lésions osseuses très importantes (Maroteaux *et al.* 2002). Ces changements osseux apparaissent secondairement au besoin d'expansion de l'espace nécessaire à la moelle hématopoïétique, les atteintes osseuses sont le résultat d'une hyperplasie de la moelle (Caffey 1937). Les anomalies osseuses sont particulièrement importantes pour des maladies telles que les thalassémies et la drépanocytose. L'anémie chronique provoque d'importantes hyperplasies de la moelle érythropoïétique. Cette hyperplasie élargie la cavité médullaire, atrophiant l'os spongieux et l'os cortical. Elle peut atteindre tous les éléments du squelette cependant l'atteinte du crâne n'est pas proportionnelle à celle des autres parties.

Les thalassémies entraînent un épaississement du diploé (Figure 28a) qui débute sur le frontal et s'étend aux autres os de la voûte (sauf l'écaille occipitale) induisant un amincissement de la table externe (aspect radiographique en poils de brosse). D'autres atteintes crâniofaciales sont relevées (dysmorphies, hypertélorisme, saillie des pommettes, trouble de l'articulation temporo-mandibulaire, retard de la pneumatisation), des modifications au niveau des os longs (aspect rigide, massif et mal modelé) et quelques autres os (aspect quadrangulaire des os de la main, élargissement des corps vertébraux, extrémité postérieure des côtes bulbées) sont rapportées. Une insuffisance staturale (fréquente et dominant sur la croissance en largeur et suivit de la croissance en longueur des os), une maturation osseuse généralement retardée (quelques fusions précoces possibles notamment à l'extrémité supérieure de l'humérus entraînant un *varus*) et un retard pubertaire sont habituels. L'ensemble de ses atteintes s'accompagne d'une ostéoporose généralisée, caractérisée par un os trabéculaire lâche dans les régions diaphyso-métaphysaire (les trabécules restants sont épaissis donnant un aspect radiographique granité au tissu) et une résorption importante de l'os cortical conduisant à son amincissement.

Dans le cas de la drépanocytose, des ostéites sont souvent associées (sensibilité accrue des sujets aux infections). Pour les individus les plus jeunes, les premiers signes osseux se situent au niveau des mains et des pieds (lors du changement de l'Hb foétale en HbS - malade) qui présentent un élargissement de l'os aux dépens de l'espace médullaire avec une apposition périostée masquant la lyse osseuse sous-jacente. Ensuite les atteintes les plus importantes se situent sur les os longs (Figure 28b) (surtout humérus et fémurs, souvent asymétriques). Une hyperplasie médullaire et une ostéoporose sont courantes comme pour la thalassémie. Le diploé est remanié donnant un aspect lamellaire et avec des bandes curvilignes. Des modifications de l'os alvéolaire maxillaire, des déformations des corps vertébraux devenant biconcaves (Figure 28c), parfois une lyse osseuse accompagnée de sclérose, une nécrose de la tête fémorale sont possibles. Plus généralement on

peut retrouver un retard pubertaire ainsi qu'une insuffisance staturale avec un arrêt de croissance différentiel entre les membres et le rachis.

D'autres anémies hémolytiques, à l'origine d'une hémolyse chronique avec anomalies osseuses crâniennes et ostéoporose des os longs (Figure 28d), peuvent présenter des calcifications dans les parties molles, la voûte ou les méninges et être associées à une ostéopénie généralisée. Les anomalies osseuses sont plus rares dans les cytopénies congénitales et partagent des anomalies des extrémités des membres et notamment du pouce (triphalangé, hypoplasie, aplasie) quelques fois une insuffisance staturale, une dysmorphie faciale, des anomalies légères des os longs (hypoplasie). Les autres anémies (ferriprives), lorsqu'elles sont importantes et prolongées, peuvent s'accompagner d'atteintes semblables au niveau de la voûte crânienne sans atteinte de la face (Herskovitz *et al.* 1997 ; Maroteaux *et al.* 2002), auxquelles s'ajoutent une ostéoporose et un remodelage trabéculaire des extrémités des os longs (Aksoy *et al.* 1966).

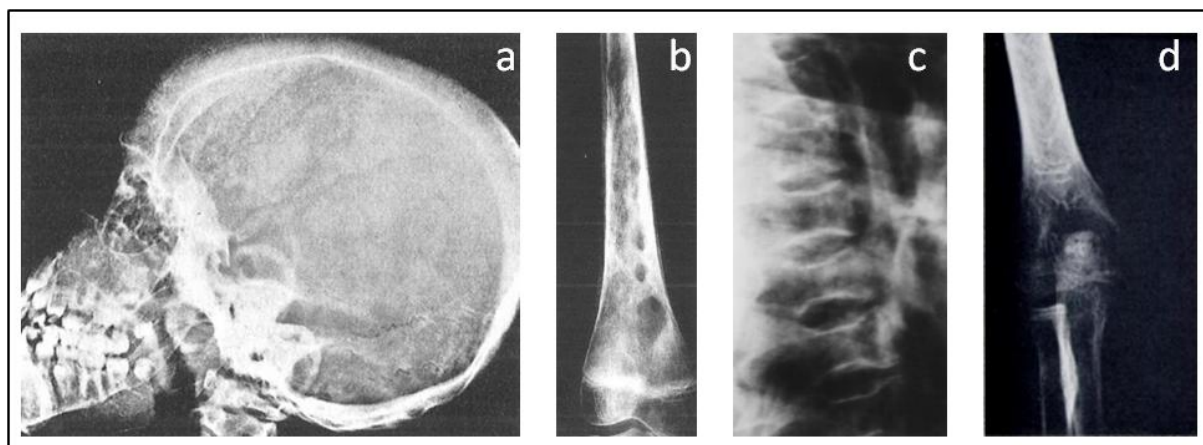


Figure 28 - Aspect radiographique du squelette d'individus atteints d'anémie *s.l.* (a) Enfant, thalassémie : expansion diploïque au dépend de la table externe, surface irrégulière, aspect « en poils de brosse » (tirée de Maroteaux *et al.* 2002) ; (b) garçon de 13 ans, drépanocytose : remaniements corticaux (tirée de Maroteaux *et al.* 2002) ; (c) drépanocytose : vertèbres dites en « vertèbres de poisson » (tirée de Herskovitz *et al.* 1997) ; (d) enfant, anémie ferriprive : aspect strié et grossier de l'os trabéculaire et ostéoporose des os formant le coude (tirée de Aksoy *et al.* 1966).

6.4.2.3. Paléopathologie

Il est difficile de distinguer une anémie d'une autre en contexte archéologique étant donnée l'absence de nombreux signes cliniques. Par exemple, les atteintes osseuses sont les mêmes pour tous les types de thalassémies (α , β , formes intermédiaires), il est donc impossible de les différencier morphologiquement (Ortner 2003).

Il a longtemps été tenu pour acquis que les hyperostoses poreuses de la voûte crânienne et les *cribra orbitalia* étaient dues à des anémies (Walker *et al.* 2009) ; ces atteintes font l'objet d'une attention particulière dans les études de populations archéologiques. Ces deux manifestations ont

été supposées d'étiologie commune (Stuart-Macadam 1989). La présence d'hyperostose poreuse crânienne dans des cas d'anémie clinique a conditionné le lien de cause à effet (Stuart-Macadam 1987). Les fortes fréquences de ces atteintes dans les populations archéologiques ainsi que d'anémie ferriprive dans les populations actuelles a conduit à attribuer ces signes osseux à ce type particulier d'anémie. L'étiologie de ces signes osseux semble toujours faire débat, ils doivent donc être considérés avec précaution (Ortner 2003 ; Walker *et al.* 2009 ; Oxenham et Cavill 2011). D'après Walker (2009), ces atteintes ne peuvent être produites que par le biais d'une hyperplasie de la moelle osseuse qui n'est pas présente dans les cas d'anémie ferriprive mais seulement dans les cas d'anémie hémolytique ou mégaloblastique. De plus, des cas de *cribra orbitalia* retrouvés en dehors d'un contexte anémique ont été rapportés dans une étude histologique (Schultz 1993). Wapler *et al.* (2004) montrent que pour une population archéologique adulte, seulement 44 % des *cribra orbitalia* observées pourraient être attribuées à une anémie (20 % étant des atteintes taphonomiques, le reste, des atteintes inflammatoires), correspondant à 6 % de la population étudiée. Beaucoup d'études paléopathologiques se sont cantonnées à ces lésions pour établir un diagnostic d'anémie ferriprive conduisant à extrapoler un contexte socio-économique et des conditions de vies défavorisées des populations analysées (El Najjar *et al.* 1975 ; Grauer 1993). Cependant, le diagnostic différentiel fait appel à des cas infectieux, cancéreux, ou métaboliques (rachitisme, scorbut) et n'est donc pas caractéristique de l'anémie (Palkovich 1987 ; Stuart-Macadam 1992 ; Ortner 2003). Le critère le plus déterminant pour son diagnostic reste l'hyperplasie de la moelle osseuse notamment au niveau du crâne, mise en évidence par un épaissement important du diploé au dépens de la table externe (Ortner 2003). Même pour l'étude de cas archéologiques, si aux atteintes osseuses sont associées des données histologiques ou microbiologiques (ADN, catégorisation des acides aminés) il est possible de différencier les grandes familles d'anémie ; seulement quelques études sont disponibles et fiables, ce type d'analyses étant tout à fait dépendant des conditions de conservation des individus étudiés (Rabino Massa 1977 ; Von Endt et Ortner 1982 ; Ascenzi *et al.* 1991 ; Filon *et al.* 1995 ; Marin *et al.* 1999).

En dehors de ces quelques recommandations, il n'est pas rare de diagnostiquer des cas d'anémie *sensu lato*. Ils ont été retrouvés dans toutes les régions du monde et pour toutes les périodes. Le tableau 11 ci-dessous, non exhaustif, en recense un certain nombre. Il semble que le cas le plus ancien d'anémie (thalassémie) provienne d'Israël, il s'agit d'un adolescent de 16 - 17 ans (daté de 6000 av. J.-C.) qui présente en plus d'une hyperostose poreuse et de *cribra orbitalia*, une déformation de type *varus* de l'humérus gauche, pathognomonique de cette pathologie (Hershkovitz et Edelson 1991).

Tableau 11 - Cas paléopathologiques d'anémie (modifié d'après Ortner 2003)

Individu ou population		Contexte		Signes pathologiques retenus pour le diagnostic	Références
Âge (années)	Cause de l'anémie	Localisation	Période		
-	thalassémie	Pérou	précolombien	Hyperostose poreuse	(Zaino 1964)
-	thalassémie	Sud Ouest des États-Unis	pré-contact	Hyperostose poreuse	(Jarcho 1965)
11 enfants	thalassémie	Grèce	antiquité	Hyperostose poreuse, épaississement du sphénoïde, des os maxillaires et des côtes	(Angel 1964, 1966)
1 individu de 16 - 17 ans	thalassémie	Israël	Début du 9 ^e millénaire	Hyperostose poreuse, <i>cribra orbitalia</i> , déformation en <i>varus</i> de l'humérus gauche	(Hershkovitz et Edelson 1991)
1 enfant de 8 ans	thalassémie	Israël	16 ^e - 19 ^e siècles apr. J.-C.	ADN : mutation de la β globine, hyperostose poreuse	(Filon <i>et al.</i> 1995)
1 enfant de 8 ans	thalassémie	Italie	-	Hyperostose poreuse sur les os occipital et pariétaux, os cortical des os longs poreux, hypertrophie des métacarpiens et des phalanges, hypervascularisation des tibias et fémurs	(Baggieri et Mallegni 2001)
1 enfant de 1 an	thalassémie	Angleterre	1 ^{re} moitié du 4 ^e siècle apr. J.-C.	Os pariétaux épaissis, os longs et côtes avec un os cortical poreux, corps vertébraux amincis avec une dépression centrale, développement diploïque, "rib-in-rib" apparence	(Lewis 2012)
1 enfant de 6 mois			5 ^e -6 ^e siècles apr. J.-C.	Métaphyses boursoufflée des fémurs (zones de nécrose) "rib-in-rib" apparence, hyperostose poreuse sur le crâne, porosités des phalanges des mains	
6 enfants [3 mois - 8] ans 2 adultes [25 - 45] ans	thalassémie	Thaïlande	2000 - 1500 av. J.-C.	Hypertrophie des os crâniens (voûte et face), épaississements des zygomatiques, <i>cribra orbitalia</i> , réactions périostées au niveau des os longs, malformations de la partie proximale de l'humérus	(Tayles 1996)
1 momie adulte	drépanocytose	Égypte	-	Paléohistologie : hématies en faucilles, développement diploïque et hyperostose poreuse	(Rabino Massa 1977)
3 momies adultes	drépanocytose	Égypte	3200 av. J.-C.	ADN : mutation HbS, hyperostose poreuse	(Marin <i>et al.</i> 1999)
-	drépanocytose	Nigeria	1180-1310 apr. J.-C.	Nécrose des tibias	(Bohrer et Connah 1971)
1 individu adulte	drépanocytose	Mali	Néolithique	Epaississement diploïque	(Dutour 1989)
1 individu de 20 ans	drépanocytose	Golfe persique	330 - 150 av. J.-C.	Paléohistologie : hématies en faucilles, élargissement du diploé	(Maat 1991)
1 enfant de 6 ans	carence en fer	Pays de Galle	1650-1550 av. J.-C.	Hyperostose poreuse, développement diploïque	(Cule et Evans 1968)
1 enfant de 3 - 5 ans	carence en fer	Sud Ouest des États-Unis	1100 apr. J.-C.	Paléobiochimie : ratio acides aminés compatible avec la pathologie, hyperostose poreuse	(Von Endt et Ortner 1982)
14 enfants [6-12] ans	carence en fer	Pérou	Pré-colombien	Hyperostose poreuse, <i>cribra orbitalia</i> , épaississement des os du crâne	(Moseley 1965)
1 enfant de 1,5 an	carence en fer	Nouveau Mexique, États-Unis	919-1130 apr. J.-C.	Hyperostose poreuse, hyperplasie de la moelle osseuse, lésions labyrinthiques sur os frontal et plafond orbital, très marqués sur la table externes des os pariétaux, striation	(Seltzer 1944)

Individu ou population		Contexte		Signes pathologiques retenus pour le diagnostic	Références
Âge (années)	Cause de l'anémie	Localisation	Période		
1 enfant de 2 ans				perpendiculaire aux tables en radiographie, diploé très développé Tables externes des os pariétaux très atteintes, os frontal, dépôt osseux réactif sur la table interne, élargissement médullaires des os longs	

6.4.2.4. Le cas étudié

- Contexte archéologique

Situé à Grenoble, dans le quartier Saint-Laurent, ce site se développe sur près de 2000 ans, de la période gallo-romaine (2^e siècle apr. J.-C.) à nos jours. La nécropole associée fonctionne sans interruption du 4^e siècle à 1792, et rend compte de changements culturels majeurs en lien avec la christianisation. Le site de Saint-Laurent se compose d'un édifice religieux qui présente les traces de son évolution séculaire (passant d'un simple mausolée à un complexe monastique) et de sa nécropole qui se compose (toutes périodes confondues) de 1 396 individus (Collardelle 2008).

Le sujet étudié est daté du 16^e siècle apr. J.-C. Son âge au décès a été estimé entre 1,5 et 2,5 ans ; il a été inhumé dans le cloître de l'église dans un cercueil à clou. Le sujet est très bien représenté et conservé²⁸.

- Description paléopathologique

Le diagnostic de l'anémie à partir de l'analyse d'ossements repose sur l'identification d'une hyperplasie de la moelle osseuse (Ortner 2003). Dans notre cas une anémie a pu être identifiée grâce aux déformations crâniennes, notamment une augmentation de l'épaisseur due à une hyperplasie du diploé, tout à fait palpable au touché, un gonflement des corps vertébraux leur donnant un aspect soufflé, un élargissement de l'espace médullaire des os longs et une porosité de l'os cortical.

²⁸ Ce cas a été présenté lors d'une communication au colloque annuel du GPLF. COLOMBO A., NAJI S., DUTAILLY B., COURTAUD P., JOLY D., HERRSCHER E., DUTOIR O. et COQUEUGNIOT H. (2012). " *Modifications paléopathologiques de la micro-architecture osseuse de squelettes d'enfants : analyses par imagerie 3D*". Colloque 2012 du Groupe des Paléopathologistes de Langue Française, Paris, 30-31 mars 2012.

6.4.3. La nosologie métabolique : un cas de rachitisme

6.4.3.1. Définition

Le rachitisme, maladie d'ordre métabolique, peut avoir plusieurs origines : génétique (rachitismes vitamino-résistants et vitamino-dépendants) ou nutritionnelle (causé par des carences majoritairement en vitamine D) (Nield *et al.* 2006). Cette maladie connue et reconnue depuis l'antiquité (Brickley et Ives 2008), entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium qui se trouve alors déficitaire, notamment dans les zones de croissance, conduisant à des défauts de croissance et à des lésions osseuses. À terme une déminéralisation du squelette et des déformations osseuses sont observées. Les changements osseux pathologiques résultent donc d'une mauvaise minéralisation de la matière ostéoïde (et concerne l'os compact et l'os spongieux) et d'une interruption du développement ordonné de la minéralisation du cartilage de croissance. La vitamine D (*cf.* Figure 29 pour le cycle de régulation) a un rôle dans le maintien homéostasique des taux sériques de calcium et phosphore en régulant leur dépôt dans la matrice collagénique du squelette (Resnick 2002). De plus, il a été montré que son action n'est pas limitée au métabolisme calcique et phosphorique mais joue également un rôle dans l'immunité et dans la prévention de cancers (Mallet 2010). La vitamine D est d'origine endogène, produite dans la peau à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'effet du rayonnement UV du soleil, et exogène par un apport alimentaire (Resnick 2002). Actuellement, le rachitisme reste un problème majeur de santé publique notamment dans les pays en développement d'Afrique, du Moyen Orient et d'Asie où il peut atteindre 70 % des enfants examinés (Prentice 2013). Même s'il est rare en Europe, depuis la supplémentation des laits infantiles en vitamine D (dans les années 1960 pour la France (Garabédian 2008)), le rachitisme n'a pas complètement disparu et touche majoritairement les populations immigrées (Prentice 2013). À l'heure actuelle, certaines études mettent en avant une recrudescence du rachitisme, au moins des carences vitaminiques et calciques, chez les jeunes enfants (10 % des enfants sans être rachitiques sont carencés en vitamine D) et phénomène moins connu mais tout aussi préoccupant chez les adolescents notamment de sexe féminin (Mallet 2004 ; Benhamou 2008). Les pratiques alimentaires en contexte de crise économique, les changements climatiques et l'augmentation de l'inactivité sont autant de causes qui peuvent accentuer les carences vitaminiques et calciques et faire augmenter significativement les cas de rachitisme (Grimes 2011).

Le rachitisme peut être associé à des risques augmentés d'infections gastro-intestinale et respiratoire, augmentant le risque de mortalité. Il peut être aussi lié à l'apparition d'anémie, les carences en fer pouvant atteindre l'absorption intestinale des minéraux limitant la disponibilité en vitamine D et calcium (Hess 1930 *in* Brickley et Ives 2008).

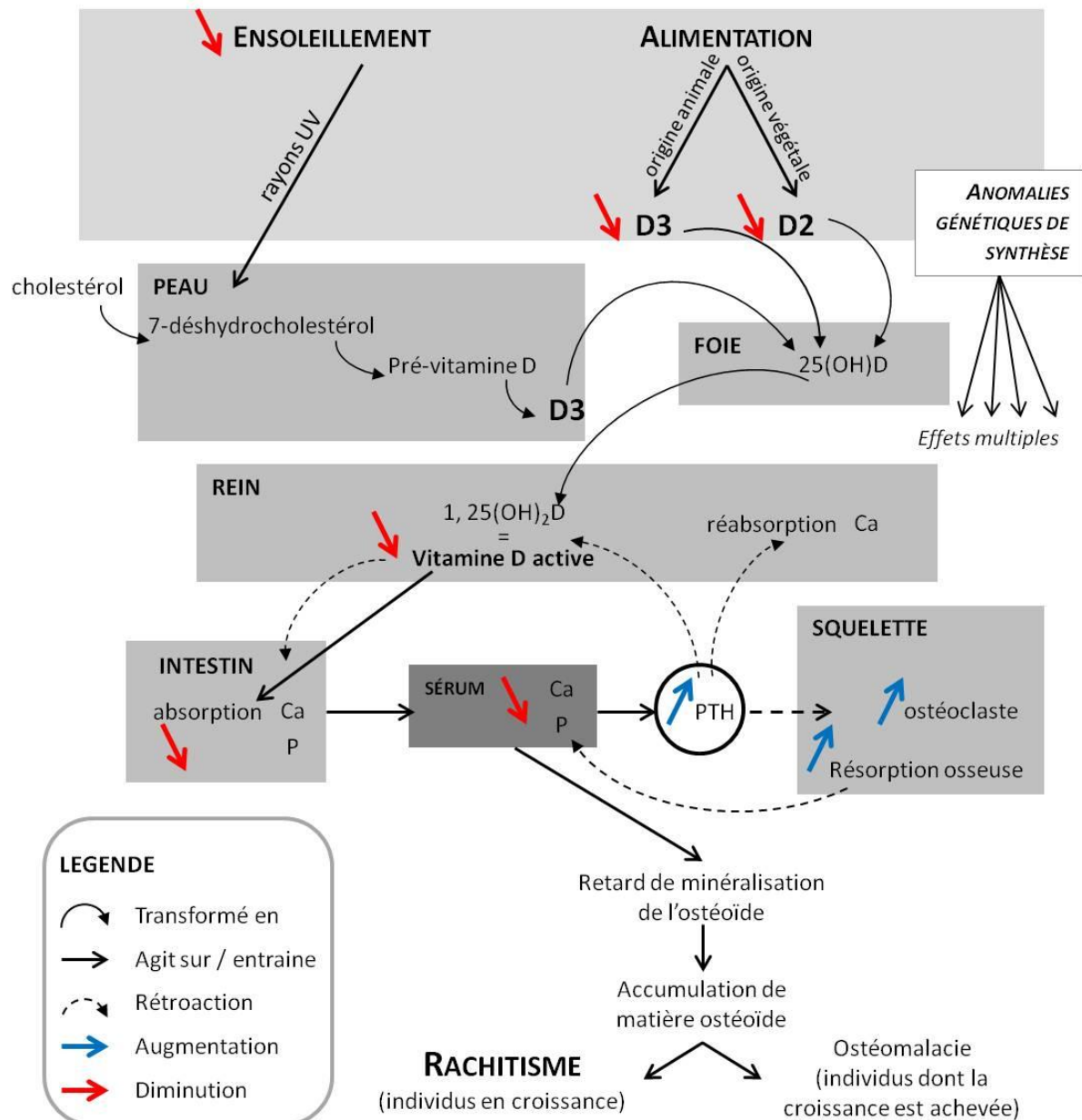


Figure 29 - Cycle de synthèse et de régulation de la vitamine D, effets macroscopiques et physiologiques des carences (modifié d'après Figures 5.1, 5.2 et 5.3, Brickley et Ives 2008)

6.4.3.2. Atteintes squelettiques

Les déformations en courbure des os longs (auxquelles peuvent être associées des angulations anormales des cols fémoraux, des articulations en *varus* ou *valgus*) et leur gonflement métaphysaire sont facilement reconnaissables et caractéristiques des changements squelettiques liés au rachitisme sans être pathognomonique (Figure 30a, b, c). Une clarté métaphysaire radiologique est associée (Figure 30d). Les premiers stades peuvent ne pas montrer de telles déformations, mais

plutôt un effilochage et une forme évasée de la surface métaphysaire (Figure 30e, f, g). La structure du cartilage a commencé à perdre son organisation verticale présentant une certaine porosité. Un rachitisme actif peut être reconnu par une augmentation de la porosité des surfaces osseuses, particulièrement du crâne (Figure 30h).

Un niveau de formation osseuse poreuse irrégulière et spiculée peut survenir pendant la guérison quand l'ostéoïde est minéralisée. D'autres déformations pourront être relevées, au niveau de la mandibule (angulations médiales des branches), de la région thoracique (cyphose ou scoliose thoraco-lombaire, modification de l'angulation costale, étroitesse du thorax, élargissement des jonctions costochondrales, saillie du sternum), du bassin (courbure exagérée de l'ilium, l'acetabulum est projeté dorsalement dans la cavité pelvienne). Un épaissement cortical peut être noté lorsque la guérison est achevée (Brickley et Ives 2008).

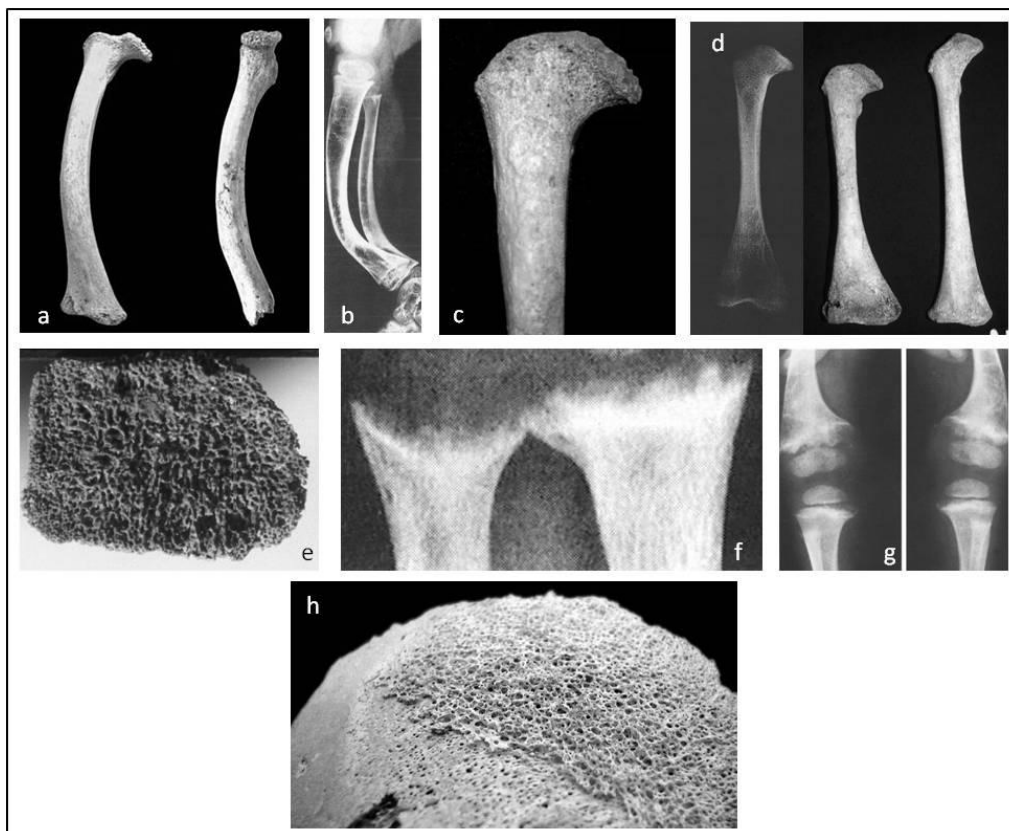


Figure 30 – Illustrations des atteintes osseuses caractéristiques du rachitisme. (a) Incurvation antéropostérieure du fémur (enfant de 5 ans, vues antérieure et médiale, tirée de Brickley et Ives 2008) ; **(b)** aspect radiologique de l'incurvation du tibia et de la fibula (enfant de 6 ans, tirée de Maroteaux *et al.* 2002) ; **(c)** angulation accentuée du col du fémur et aplatissement de la tête fémorale (enfant de 2-3 ans, tirée de Brickley et Ives 2008) ; **(d)** épaissement et clarté métaphysaire importante d'un fémur (enfant de 2-3 ans, aspect radiologique à gauche et comparaison à un fémur normal à droite, tirée de Mays *et al.* 2006). **(e)** Effilochage de la surface métaphysaire distale d'un radius (enfant de 2,5 à 3,5 ans, tirée de Mays *et al.* 2006) ; **(f)** évasement de la surface métaphysaire et aspect radiologique irrégulier au niveau de l'avant bras (tirée de Maroteaux *et al.* 2002) et **(g)** du fémur (tirée de Swischuk et Hayden 1979). **(h)** Os pariétal poreux et spiculé (enfant de 6 à 8 mois, tirée de Brickley et Ives 2008).

6.4.3.3. Paléopathologie

De nombreux cas sont relevés dans la bibliographie spécialisée, il peut s'agir de cas isolé dans une nécropole ou d'une « épidémie » reflétant des conditions de vie à l'échelle populationnelle. Une liste relativement complète de cas paléopathologiques est disponible dans l'ouvrage de Brickley et Ives (2008). Quelques cas sont identifiés pour des périodes très anciennes (Paléolithique Inférieur), notamment en Asie, identifié par la déformation modérée des diaphyses tibiales et fémorales de quelques enfants, liée probablement à une alimentation pauvre. Cependant la très grande majorité des cas sont à mettre en lien avec la sédentarisation (dès le Néolithique) et l'urbanisation suivie de l'industrialisation (des périodes médiévales à contemporaines) fournissant des contraintes supplémentaires pour l'accès aux ressources alimentaires, à l'exposition au soleil (Brickley et Ives 2008).

6.4.3.4. Le cas étudié

- Contexte archéologique

La nécropole de Saint Martin de Cognac (Charente, France) a été fouillée entre 1986 et 1987 dans le cadre d'une opération de sauvetage. L'occupation funéraire du lieu se découpe en six phases chronologiques et s'étale du 7^e au 15^e siècle. Elle a livré un ensemble constitué de 164 sépultures (59 individuelles et 105 multiples pouvant contenir jusqu'à 20 individus) regroupant 562 individus inhumés en sarcophage, dans le substrat rocheux ou en pleine terre (selon la période). Les individus immatures constituent un sous ensemble de 180 sujets (Sansilbano-Collilieux 1994).

Le sujet étudié dans ce travail est l'individu immature issu de la sépulture 83, cet enfant était inhumé avec un sujet adulte. Son âge dentaire est estimé entre 0,6 et 1,7 an. Etant donné l'état pathologique de l'individu, il est fort probable que son âge soit sous-estimé.

- Description paléopathologique

Un examen macroscopique et radiologique a permis de mettre en évidence des déformations bilatérales et symétriques des os longs des membres. Les membres supérieurs présentent un élargissement des extrémités distales, des humérus, ulna et radius, droits. L'humérus droit présente des gonflements métaphysaires. Les membres inférieurs (Figure 32) montrent une déformation bilatérale et symétrique médio-latérale des tibias, les métaphyses distales tendent à s'orienter vers la ligne médiane du corps. Une déformation antéro-postérieure du fémur gauche avec un



Figure 32 - Radiographie du fémur gauche et des tibias du sujet S83 de Cognac-Saint-Martin (35 kV, 30 mAS, 50 mA).

linéaires de l'émail dentaire et/ou des *cribra orbitalia* en relation avec ces lignes. De plus, les radiologies faites sur d'autres enfants montrent également certaines déformations diaphysaires imputables à un rachitisme, cependant, toutes ne sont pas aussi « typiques » que celles de l'individu issu de la sépulture 334 (Figure 31). L'ensemble de ces observations corroborent la réalité carenentielle dans laquelle se sont développés ces enfants, renforçant le diagnostic de rachitisme du sujet S83.

élargissement de l'extrémité distale est également notée. Une porosité anormale de la surface exocrânienne des os pariétaux et de l'os cortical au niveau des métaphyses des os longs, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur corticale des os longs sont également observées. Cet ensemble de signes a conduit au diagnostic du rachitisme.

De plus une très grande majorité des enfants de cette série ostéo-archéologique présente *a minima* des lignes de Harris (attribuables à des événements d'arrêt ou de reprise de croissance pouvant potentiellement être dus à un stress biologique non spécifique (Harris 1933 ; Papageorgopoulou *et al.* 2011)). Plusieurs individus présentent des hypoplasies



Figure 31 - Radiographie des fémurs et des tibias du sujet S334 (35kV, 30mAS, 50mA) de Cognac-Saint-Martin.

- Diagnostic différentiel

Les altérations *post-mortem*, une origine congénitale et une éventuelle origine traumatique sont éliminées du fait de l'élargissement des extrémités et de l'aspect symétrique des lésions.

6.4.4. La nosologie traumatique : un cas d'humérus varus

Les traumatismes²⁹ sont actuellement la cause du décès de près d'un million d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans, et constituent la cause principale de mortalité et d'incapacité des enfants dans le monde tous milieux sociaux confondus. Environ un tiers des traumatismes mortels sont susceptibles de fournir des lésions osseuses (accidents de la route, chutes, homicides, guerres). Les fractures sont le type le plus courant (plus d'un tiers) de traumatisme non mortel (généralement causées par une chute qui représente la moitié des traumatismes non mortels) conduisant à une hospitalisation (Peden *et al.* 2008). Étant donné que de nombreux traumatismes laissent des traces relativement durables sur les ossements, ils sont parmi les affections les plus communément mises en évidence en contexte archéologique et touchent toutes les populations, classes d'âges et périodes (Ortner 2003). Dans un contexte archéologique, par traumatisme est entendu toute fracture partielle ou complète d'un os, tout déplacement ou dislocation anormale d'une articulation, toute interruption d'irrigation nerveuse ou sanguine entraînant des séquelles dans la structure, et toute déformation artificielle des structures osseuses (Thillaud 1996 ; Ortner 2003).

Les fractures constituent donc le type de traumatisme le plus courant et détectable en archéologie et se définit lorsqu'il y a rupture de la structure osseuse du fait de forces de tension, compression, torsion, flexion et/ou cisaillement, trop importantes pour maintenir son intégrité. D'une façon générale une fracture réduite et bien soignée ne laissera aucune trace sur l'os de par l'efficacité du remodelage osseux.

Chez l'enfant la zone du cartilage de croissance est une zone mécaniquement plus faible et cèdera plus facilement sous la contrainte. Une telle lésion au niveau du cartilage aura d'autant plus de conséquences qu'elle surviendra tôt dans le développement de l'enfant (Peterson 2007). Plusieurs classifications des fractures des physes osseuses existent mais il semble que celle proposée par Salter et Harris soit communément admise. Ils définissent cinq types, du stade 1 au stade 5 (Figure 33), qui auront des conséquences variables sur le développement (Salter et Harris 1963).

²⁹ Définition retenue par l'OMS : « Dommage physique subi par un corps humain lorsqu'il est brusquement soumis à des quantités d'énergie qui dépassent le seuil de la tolérance physiologique ou qu'il est privé d'un ou plusieurs éléments vitaux, comme l'oxygène. »

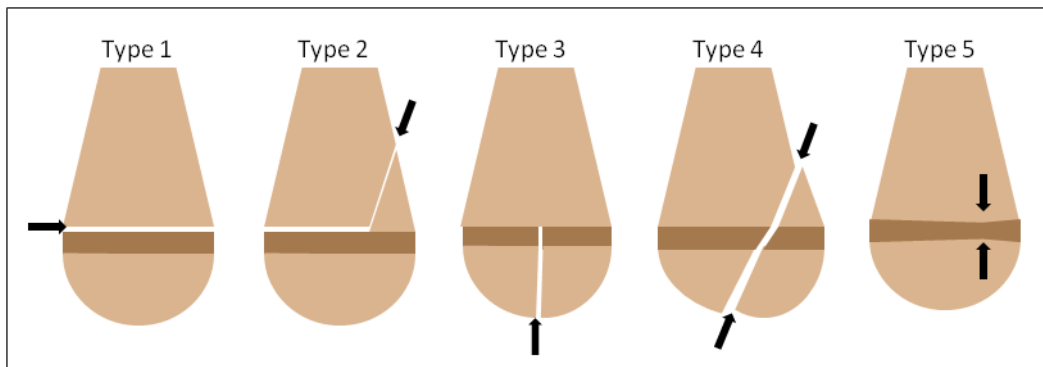


Figure 33 - Schématisation de la classification de Salter et Harris des fractures épiphysio-métaphysaires (les types 1 et 2 présentent des atteintes moins grave du cartilage que les types 3, 4 et 5 qui auront donc des conséquences différentes sur la croissance de l'os).

Les fractures du cartilage de croissance correspondent à environ 15 à 20 % des fractures concernant les enfants (Peterson 2007). Les garçons semblent plus touchés que les filles, ceci est à mettre en lien avec des activités plus à risque. Ce ratio proche de 6 : 1 en 1898 (Poland 1898) tend à diminuer dans le temps à mesure que les barrières sociales se réduisent pour approcher les 2 : 1 de nos jours (Peterson *et al.* 1994). Ces atteintes sont susceptibles de se produire jusqu'à la disparition complète de la physe lors de la fusion entre l'épiphyse et la métaphyse. Ce type de fracture concerne majoritairement les membres supérieurs. Le pronostic d'une fracture de cartilage de croissance dépend de la sévérité du traumatisme, de l'âge du patient, de la physe atteinte, du type de fracture et du traitement. Tout dommage ou perte, dans les zones germinale et proliférative du cartilage de croissance, a des conséquences sur la croissance. Les atteintes périphériques sont plus problématiques que les atteintes centrales. Plus la blessure arrivera tard dans la vie de l'enfant moins elle aura de conséquences sur son développement (Peterson 2007). Suite à une fracture de la physe, un arrêt de croissance prématuré arrive dans environ 5 % des cas (Peterson *et al.* 1994). Les phalanges de la main sont les structures osseuses les plus atteintes par les fractures de la physe (Peterson 2007).

6.4.4.1. Définition

Le terme *varus* se dit d'une structure qui prend une orientation anormale en direction de la ligne médiane du corps ; contrairement à *valgus* qui s'éloigne de la ligne médiane (Resnick 2002). L'humérus varus d'origine traumatique peut être aussi qualifié de congénital ou d'idiopathique. Il est le résultat d'une fermeture partielle et précoce de la partie médiale entre la métaphyse et l'épiphyse humérale proximale (Peterson 2007).

L'aspect traumatique fait intervenir une fracture de la physe proximale humérale. Cette localisation représente moins de 5 % des fractures de cartilage de croissance, avec une

prédominance chez les garçons (3 : 1). Elle peut survenir dès la naissance et à tout âge, mais majoritairement entre 8 et 15 ans. Les fractures bilatérales sont rares. Pour la plupart, il s'agit de fracture de type SH2 ou rarement SH3 du fait de l'anatomie et de la grande mobilité de l'épaule. Aucun cas n'a été rapporté de type SH4 ou 5. Le type SH1 arrive essentiellement au cours d'un accouchement difficile ou en contexte de maltraitance. La forme pyramidale que prend la physe après l'âge de 4 ans rend ce genre de fracture plus compliquée à obtenir (Peterson 2007). La déformation est généralement reconnue chez les adolescents. Il s'agit d'une affection relativement rare puisque seulement 69 cas ont été répertoriés dans la littérature scientifique entre 1900 et 1994 (Bollini et Rigault 1980 ; Ellefsen *et al.* 1994).

Même si l'origine traumatique est la cause principale de cette déformation (Caine *et al.* 2006), des maladies métaboliques telles que rachitisme et ostéomalacie, ou des maladies génétiques comme la maladie de Gaucher ou les mucopolysaccharidoses peuvent entraîner des déformations en *varus* des humérus, néanmoins d'autres signes caractéristiques de ces maladies y seront associés (Resnick 2002).

6.4.4.2. Atteintes squelettiques

La partie latérale continue à se développer, et la physe restante se verticalise et devient perpendiculaire à la diaphyse humérale. Le grand tubercule devient le point le plus supérieur de l'humérus. La surface articulaire prend une inclinaison en *varus*, s'aplatit et, dans une moindre mesure, s'élargit. Médialement, il est relevé une atteinte de l'os cortical ou un sillon au niveau de la physe. La diaphyse est raccourcie et déformée (Peterson 2007).

6.4.4.3. Paléopathologie

À notre connaissance, seulement huit cas d'humérus *varus* ont été répertoriés dans la littérature paléopathologique. Seulement six cas semblent être d'origine traumatique et, pour la plupart, survenus à la naissance : une femme de 25-30 ans présente un cas bilatéral d'humérus *varus* (Anderson 1997), un homme de 35-40 ans présentant de nombreux traumatismes dont un humérus *varus* gauche (Merbs et Verstergaard 1985), un jeune adulte avec un humérus *varus* à gauche (Capasso 1989), une femme de 40-50 ans (humérus *varus* à gauche) et un homme de 25-35 ans (humérus *varus* à droite) (Molto 2000), le cas étudié dans cette recherche doctorale, un enfant de 6-7,5 ans présentant un humérus *varus* à droite (Kacki *et al.* 2013). Les autres cas répertoriés sont en rapport avec un cas de rachitisme (Ortner 2003) ou de thalassémie (Hershkovitz *et al.* 1991).

6.4.4.4. Le cas étudié

- Contexte archéologique

Plusieurs opérations de diagnostic et de fouilles archéologiques ont été effectuées dans, ou à proximité, de la rue du Faubourg de la Madeleine à Orléans (France), entre 1998 et 2007, en vue de l'aménagement du tramway. Un ensemble architectural et fonctionnel complexe dans l'espace et le temps a été mis en évidence. Le site a fonctionné du 9^e au 18^e siècle, 3 phases principales ont été distinguées. Au 9^e siècle, il s'agit d'un monastère rural ; pendant les 10^e et 11^e siècles il prend une fonction hospitalière au sens premier du terme ; enfin de 1113 à 1792 il s'agit d'une longue période monastique. Cette dernière phase est rythmée par plusieurs événements de construction, destruction, abandon. Le site regroupe également un ensemble funéraire d'environ 5 000 tombes dont 430 individus ont été fouillés. L'étude anthropologique a mis en évidence une population pauvre et défavorisée (Blanchard *et al.* 2010).

- Description paléopathologique

Découvert en 1998, le cas présenté ici est un enfant d'âge estimé entre 6 et 7,5 ans pour lequel a été mis en évidence un humérus *varus*. L'humérus droit est le seul os de l'ensemble squelettique à présenter une atteinte pathologique. En effet, une différence de longueur de 29 mm a été mise en évidence entre l'humérus gauche et l'humérus droit avec une angulation deltoïde (Figure 25, p. 91). Le col anatomique est réduit, l'épiphyse est également déformée, le grand tubercule en devient le point le plus haut. Le plateau sous-chondral est ponctué de nombreuses porosités avec une marge articulaire irrégulière. L'os cortical est normal en dehors d'une zone présentant des perforations profondes sur le bord latéral. Aucune fracture ni inflammation n'a été identifiée. L'unicité de cette atteinte pathologique a conduit à proposer une origine traumatique de ce varus survenant tôt dans la vie de l'individu, avec une rupture du cartilage de croissance (Kacki *et al.* 2013).

- Diagnostic différentiel

L'humérus varus peut être identifié dans d'autres pathologies génétiques comme une mucopolysaccharidose ou une thalassémie, mais également des maladies métaboliques telles que rachitisme et ostéomalacie. Cependant, aucun signe classique associé à ces maladies n'a été identifié sur cet enfant. Aucun signe d'infection ou de lacune osseuse n'a pu être montré (Kacki *et al.* 2013).

6.4.5. La nosologie génétique : le nanisme dysharmonieux (*achondroplasie et hypochondroplasie*)

6.4.5.1. Définition

Le nanisme correspond à l'état d'un sujet dont la taille est très inférieure à la taille moyenne des sujets du même âge. Il est généralement dû à une anomalie du développement embryonnaire ou à une perturbation hormonale (Berthet 2006). Le nanisme *s.l.* peut se résumer à un déficit statural et est la conséquence de multiples causes : génétiques (mutations, délétions, translocations dans les cas des ostéochondrodysplasies ou des troubles essentiels de croissance) ou tumorales (déficit en GH dans le cas du nanisme primordial, d'hormones sexuelles, ou d'hormones thyroïdiennes) (Maroteaux *et al.* 2002). Les ostéochondrodysplasies regroupent les maladies responsables des désordres de la croissance ou du développement de l'os ou du cartilage qui le précède. La majorité des pathologies rentrant dans cette catégorie est due à des mutations de gène codant pour le collagène, des récepteurs membranaires de facteurs de croissance ou entrant dans la régulation sulfatique ou phosphocalcique (Maroteaux *et al.* 2002). Au sein de ce groupe, des anomalies sont reconnaissables dès la naissance mais peuvent être incompatibles avec la vie (*achondrogenèse*, nanisme *thanatophore*, nanisme *platyspondylique*, nanisme à côtes courtes).

La définition actuelle de l'achondroplasie a été établie en 1878 (Parrot 1878). Cette maladie génétique est un nanisme à transmission autosomique dominante qui se caractérise par une micromélie (raccourcissement des membres) et des dysmorphies crâniofaciales (modifications morphologiques, notamment une macrocéphalie) pour les malformations les plus importantes. En conséquence, la taille adulte moyenne est respectivement de 125 cm pour les hommes et 120 cm pour les femmes (Maroteaux *et al.* 2002). Une obésité ainsi que certains problèmes d'ordre neurologique (généralement causés par une compression spinale du fait d'un *foramen magnum* réduit), respiratoire (du fait des dysmorphies crâniofaciales ou thoraciques) et obstétrical (chez les femmes atteintes, causé par une étroitesse anormale du bassin) peuvent être associés. Il est noté une fréquence plus importante de mort subite du nourrisson (Hecht *et al.* 1987). Pour la population américaine, l'espérance de vie est réduite d'une quinzaine d'années par rapport à la normale (Hecht *et al.* 1987 ; Horton *et al.* 2007). Il s'agit de la forme de nanisme la plus fréquente avec une prévalence moyenne d'un cas pour environ 20 000 naissances (Orioli *et al.* 1986 ; Horton *et al.* 2007). L'achondroplasie est la conséquence d'une mutation dans un gène codant pour FGFR3 (récepteur membranaire de facteur de croissance) au niveau des codons 375 ou 380. Pour ce même gène, une mutation au codon 540 entraîne une hypochondroplasie ; une mutation du codon stop, un nanisme *thanatophore* (Rousseau *et al.* 1994). FGFR3 n'agit pas sur la prolifération des chondrocytes mais

altère leur différenciation, conduisant à leur apoptose (Delezoide *et al.* 1998). Au niveau du cartilage de croissance la multiplication cellulaire est insuffisante et il n'y a pas d'assemblage en colonne ordonnée, une augmentation de la quantité de collagène entraîne une fibrose du cartilage (Stanescu *et al.* 1990).

Souvent confondue avec l'achondroplasie, l'hypochondroplasie est rarement reconnue à la naissance mais vers la seconde année de vie (Rousseau *et al.* 1994). Le déficit statural à l'âge adulte est moins important. En effet la moyenne est de 146 cm pour les hommes et 137 cm pour les femmes (Maroteaux et Falzon 1988). La face est peu voir pas modifiée, cependant une macrocéphalie peut être présente. Un élargissement métaphysaire est visible.

6.4.5.2. Atteintes squelettiques

Dans le cas de l'achondroplasie, la croissance en longueur des os est lente et entraîne des déformations des cartilages et des épiphyses notamment des membres inférieurs. Les épiphyses sont largement déformées et les crêtes d'insertion musculaire hyper développées. Les raccourcissements et la déformation des membres sont prédominants sur les segments proximaux surtout au niveau de l'humérus pour lequel le V deltoïdien est extrêmement développé. Le développement du tronc semble normal mis à part une cyphose dorsolombaire, et une réduction du diamètre du canal rachidien. Le crâne est plus large que profond, généralement macrocéphalique, et présente des bosses frontales proéminentes ainsi qu'une dépression de l'ensellure nasale. Le *foramen magnum* est réduit. Une brièveté des côtes, un raccourcissement du bassin et une incurvation des tibias peuvent être notés. Même si la brièveté des membres est évidente dès le stade *in utero*, la taille à la naissance est proche de la normale puisqu'elle atteint une moyenne de 47 cm (Maroteaux *et al.* 2002). Chez le nouveau-né les os des membres sont courts et trapus et l'extrémité métaphysaire est élargie. Le thorax est plus étroit et la hauteur des corps vertébraux est réduite.

La présence de ces critères sans la déformation cranio-faciale conduisent au diagnostic de l'hypochondroplasie (Glasgow *et al.* 1978).

Des variations, directement reliées au dysfonctionnement du cartilage de croissance, ont été mises en évidence au niveau de la micro-architecture osseuse trabéculaire pour l'achondroplasie (Fazzalari *et al.* 1997).

6.4.5.3. Paléopathologie

L'achondroplasie étant le nanisme le plus fréquent, cette affection serait donc un très bon candidat pour être reconnue en contexte ostéo-archéologique ; ce qui paradoxalement n'est pas le cas. La plupart des formes non létales de nanisme (ou qui entraîne un décès rapide après la naissance) présente des espérances de vie relativement élevées (Horton *et al.* 2007), expliquant la difficulté de retrouver des sujets nains, qui plus est, immatures, dans ce contexte. En 1969, Susanne fait état de seulement cinq études concernant des squelettes achondroplases, parmi lesquelles une seule propose une étude comparative de leur morphologie squelettique particulière (Susanne 1969). A travers la littérature spécialisée, nous avons relevé au moins 34 sujets atteints de nanisme *s.l.* (Tableau 12), pour la plupart achondroplases. Ils sont identifiés de la préhistoire à l'époque moderne et avec une distribution géographique très large. Généralement, les pratiques funéraires qui leurs sont associées mettent en évidence leur intégration au sein de la population, voir un statut privilégié. Un seul enfant achondroplase a été reconnu (Sables 2010).

Si leur rareté est un fait incontestable en contexte archéologique, elle l'est moins en contexte muséographique. Les particularités squelettiques des ces individus ont toujours fasciné (ou au moins intrigué) et ont montré la nécessité d'être conservés (MNHN (Froment 2012, *comm. pers.*), Institut d'Anatomie Normale et Pathologique (Schnitzler *et al.* 2005), Musées Delmas Orfila Rouvière (Delmas *et al.* 1995), Musée Dupuytren (Josset 2012, *comm. pers.*)). Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de personnages historiques ayant une certaine popularité au sein des cours royales d'Europe (*e.g.* Nicholas Ferry³⁰ (Delmas *et al.* 1995 ; Granat et Peyre 2007)). Pour la plupart d'entre elles, ces pièces muséales sont accompagnées de données relatives à leur vie et/ou de leurs antécédents médicaux (puisque souvent issues du milieu hospitalier). Elles produisent ainsi des référentiels paléopathologiques pour toutes causes de nanisme (nanisme rénal, crétinisme, rachitisme, hypothyroïdisme, dysplasies osseuses *etc.*), très bien illustrées par la collection Galler (Rühli *et al.* 2003 ; Ortner et Hotz 2005).

Le premier signe permettant le diagnostic paléopathologique de l'achondroplasie est le raccourcissement (à au moins six écart-types) de la longueur des os longs (la largeur atteint une valeur presque normale). Il est également relevé des variations de la forme des sections et des indices de robustesse très élevés. Les limites des surfaces articulaires ne sont pas nettes et présentent un enfoncement dans la diaphyse, provoquant des problèmes articulaires notamment au niveau de l'épaule (Susanne 1969 ; Hoffman 1977 ; Osterholtz *et al.* 2001).

³⁰ Dit Bébé, né en 1741, est attaché à la cour de Stanislas Leszczyński, Roi de Pologne, Duc de Bar et de Lorraine. Il était probablement atteint d'un retard de croissance intra utérin, entraînant un nanisme proportionné. Il a été conservé et étudié par Buffon. Son squelette monté est conservé au Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

Tableau 12 - Liste des cas paléopathologiques de nanisme *s.l.* publiés dans la littérature scientifique.

Individu				Contexte			Pratiques funéraires	Références
Âge (années)	Sexe	Stature (cm)	Cause du nanisme	Découverte	Localisation	Période		
2	-	-	achondroplasie	2006	Pembrokeshire (Royaume-Unis)	540-1020 apr. J.-C.	proche des tombes des autres enfants	(Sables 2010)
09-10	féminin	-	courbure congénitale des os longs	1969	Sunghir (Russie)	24000 BP	inhumation double, mobilier riche, et position particulière	(Formicola et Buzhilova 2004)
grand adolescent	masculin	127	acromésomélique	1963	Cosenza (Italie)	11-18000 BP	statut particulier, double inhumation, liens de parenté ?	(Frayer <i>et al.</i> 1988)
18-20	féminin	120	achondroplasie	1985	Hortobagy-Mata (Hongrie)	13 ^e siècle apr. J.-C.	-	(Farkas <i>et al.</i> 2001)
24-35	masculin	131	achondroplasie	1960	Coxyde (Belgique)	12 ^e -15 ^e siècles apr. J.-C.	inhumé avec les frères Convers	(Susanne 1969, 1970 ; Polet et Orban 2009)
25	féminin	-	achondroplasie	-	Thèbes (Égypte)	1150-1292 av. J.-C.	inhumé en tombeau royal	(Keith 1913)
> 25	-	101	achondroplasie	2010	Orléans (France)	7 ^e -8 ^e siècles apr. J.-C.	similaires aux personnes normales	(Joyeux et Rivoire 2011)
25-30	féminin (+ fœtus <i>in situ</i>)	100-110	achondroplasie (fœtus « normal »)	-	Gizeh (Égypte)	2700-2184 av. J.-C.	Inhumé au sein du cimetière des ouvriers constructeurs des pyramides	(Kozma <i>et al.</i> 2011)
jeune adulte	-	120-125	achondroplasie	1844	Ernes (France)	3950-3190 av. J.-C.	inhumation au sein du groupe	(San Juan et Dron 1997)
jeune adulte	-	110-125	achondroplasie	-	Égypte	2670-2450 av. J.-C.	inhumé en complexe royal	(Brothwell 1967)
35-40	masculin	115	achondroplasie	-	Lekno (Pologne)	14 ^e -16 ^e siècles apr. J.-C.	similaires aux personnes normales	(Rewekant et Milosz 2003)
35-50	masculin	120-125	achondroplasie	-	Rehovot-in-the-Negev (Israël)	5 ^e -8 ^e siècles apr. J.-C.	similaires aux personnes normales	(Slon <i>et al.</i> 2013)
40	masculin	-	achondroplasie	1980's	Égypte	2500-2150 av. J.-C.	inhumé en complexe royal	(Filer 1995 ; Kozma 2006)
45-50	masculin	-	achondroplasie	1989	Gizeh (Égypte)	2700-2184 av. J.-C.	Lieu de sépulture somptueux	(Kozma <i>et al.</i> 2011)
adulte	féminin	-	achondroplasie	-	Illinois (États-Unis)	50-250 apr. J.-C.	morte en couche	(Burgess et Buikstra 1993)
adulte	masculin	150	achondroplasie	-	Moundville (Alabama, États-Unis)	-	inhumés sans objet funéraire	(Snow 1943)
adulte	féminin	125	achondroplasie	-	Moundville (Alabama, États-Unis)	-	inhumés sans objet funéraire	(Snow 1943)
adulte	masculin	-	achondroplasie	-	Saqqara (Égypte)	3150-2850 av. J.-C.	inhumé en complexe royal	(Weeks 1970 ; Kozma

Individu				Contexte			Pratiques funéraires	Références
Âge (années)	Sexe	Stature (cm)	Cause du nanisme	Découverte	Localisation	Période		
adulte	-	-	achondroplasie	-	Égypte	2670-2450 av. J.-C.	inhumé en complexe royal	2006)
adulte	-	120	achondroplasie	-	Legnica (Pologne)	11 ^e -12 ^e siècles apr. J.-C.	-	(Brothwell 1967)
adulte	-	152	achondroplasie	-	Waverly (Ohio, États-Unis)	pré-colombien	-	(Gładykowska-Rzeczycka 1979)
adulte	féminin	138	achondroplasie ?	Vers 1880	Bagicz (Pologne)	2 ^e -3 ^e siècles apr. J.-C.	-	(Fowke 1902)
-	-	-	achondroplasie	-	Sacramento (Californie, États-Unis)	1500-1800 apr. J.-C.	-	(Gładykowska-Rzeczycka 1979)
20	-	116-134	hypopituitarisme	-	Hawikuh (Nouveau Mexique, États-Unis)	précontact	-	(Hoffman 1976)
21-22	féminin	131	hypopituitarisme	1983	Gloucester (Angleterre)	2 ^e -4 ^e siècles apr. J.-C.	-	(Ortner et Putschar 1981)
24-28	féminin	132	nanisme primordial ?	-	Jarrow (Angleterre)	685 apr. J.-C.	-	(Roberts 1988)
jeune adulte	féminin	130	nanisme mésomélique	-	Rochester (Angleterre)	Âge du Fer	-	(Wells 1979)
30-50	féminin	118-138	endochromatose	1940	Roane County (Tennessee, États-Unis)	1300-1500 apr. J.-C.	similaires aux personnes normales	(Rogers 1986)
40-50	masculin	130	dysplasie spondylo-épiphysaire	1994	Skämsta (Suède)	1050-1100 apr. J.-C.	similaires aux personnes normales, liens de parenté ?	(Digangi <i>et al.</i> 2010)
40-50	féminin	130	dysplasie spondylo-épiphysaire	1994	Skämsta (Suède)	1050-1100 apr. J.-C.	similaires aux personnes normales, liens de parenté ?	(Arcini et Frölund 1996)
50	masculin	-	hypochondroplase	-	Suède	9 ^e -10 ^e siècles apr. J.-C.	-	(Arcini et Frölund 1996)
60	féminin	148	dyschondrostéose	-	Genève (Suisse)	6 ^e siècle apr. J.-C.	inhumation au sein d'une église	(Larje 1985)
adulte	-	128-148	hypopituitarisme	1999	Guanjia (Chine)	4000-3500 av. J.-C.	-	(Kaufmann <i>et al.</i> 1979)
adulte	-	-	-	-	Égypte	4400-4000 av. J.-C.	-	(Hernandez 2013)
								(Jones 1932)

6.4.5.4. Les cas étudiés

- Contexte archéologique et historique

Le cimetière de Middenbimster (Pays-Bas) regroupe essentiellement une population d'agriculteurs et d'ouvriers ; environ 450 individus y ont été fouillés. Des sources historiques attestent de l'utilisation de ce cimetière rural hollandais de 1612 à 1866. Étant assez récent, le registre du cimetière compile des informations relatives à chaque individus inhumés entre 1829 et 1866 : nom, date de naissance, âge au décès, sexe, filiation, mariage, activité professionnelle. Les archives militaires fournissent également des informations pour les individus de sexe masculin (après 18 ans) et notamment leur taille et antécédents médicaux. Il a ainsi été mis en évidence une femme naine (décédée en 1863) et sa descendance (Waters-Rist et Hoogland 2013).

- Description paléopathologique et diagnostic

La mère présente de nombreuses caractéristiques typiques de l'achondroplasie (Tableau 13, V0945, Figure 34). Aucun des trois enfants périnataux ne présente de signe pathognomonique de l'achondroplasie ou de toutes autres dysplasies osseuses sur les os longs (Tableau 13, V0884, V0485, V0486). La fragmentation des crânes est trop importante pour pouvoir donner des indications diagnostiques. Les mesures effectuées sur ces sujets intègrent la variabilité métrique normale.

Tableau 13 – Données individuelles et pathologiques d'une mère naine et de ces cinq enfants inhumés dans le cimetière hollandais de Middenbimster (tirées de Waters-Rist et Hoogland 2013).

Numéro d'inventaire	État civil			Signes pathologiques
	âge civil	sexe	liens familiaux	
MB11 S428 V0945	66 ans	féminin	mère	Stature estimée entre 121 et 139 cm. Membres raccourcis, segments proximaux plus atteints que les segments distaux. Insertions musculaires surdéveloppées (surtout au niveau de l'humérus). Incurvation médiolatérale du tibia et du fémur (<i>genu vara</i>). Bosses frontales, bosses pariétales, dépression nasale, <i>foramen magnum</i> oval. Canaux rachidiens, thoracique et lombaire, réduits.
MB11 S454 V0963	21 ans	masculin	fils	Stature réelle de 158,5 cm (3 écart-types en dessous de la moyenne de cette population). Ligne de fusion épiphysaire encore visible. Segments distaux des membres réduits (dans la variabilité métrique d'enfants de 12-14 ans). <i>Foramen magnum</i> oval.
MB11 S334 V0716	10 ans	féminin	fille	Macrocéphalie. Retard de croissance et de maturation (dentaire et osseuse). Taille des os longs dans la moyenne de ceux d'un enfant de 6 ans. Canal rachidien lombaire réduit.
MB11 S406 V0884	3 jours	féminin	fille	Léger gonflement des extrémités sternales des côtes 6-9.
MB11 S295 V0485	mort-né	-	enfant	Encombrement des germes dentaires mandibulaires antérieurs.
MB11 S296 V0486	mort-né	-	enfant	-

Du reste, ils peuvent avoir hérité de cette dysplasie sans qu'elle ne soit reconnaissable macroscopiquement. En effet, 20 % des enfants atteints ne sont pas reconnus à la naissance (Horton *et al.* 2007). Les deux autres enfants (Tableau 12, V0963, V0716) présentent des altérations évidentes de leur croissance (et/ou de leur maturation) accompagnées d'une mésomélie pour l'un et d'une macrocéphalie pour l'autre ; les autres signes typiques de l'achondroplasie n'ont pas été identifiés (Waters-Rist et Hoogland 2013).

Il semble que la mère se soit unie à un homme physiquement normal, ce qui conduit à 50 % de risque d'avoir un enfant atteint par la maladie. De ce fait, il est fort probable qu'au moins un des cinq enfants inhumés dans ce même cimetière partage cette affection. Étant donné les éléments relevés sur la descendance, qui ne présente pas toutes les caractéristiques typiques de l'achondroplasie, et le fait qu'hypochondroplasie et achondroplasie partagent un grand nombre de caractères (atténués pour la première) il semble plus probable que la mère et les deux enfants plus âgés soient atteints d'hypochondroplasie (Waters-Rist et Hoogland 2013).

L'absence de signe macroscopique ou radiographique d'achondroplasie et à plus forte raison d'hypochondroplasie chez le sujet périnatal ne constitue pas une preuve du développement normal de l'enfant. Étant donné que ces pathologies sont directement liées au dysfonctionnement du cartilage de croissance, la répercussion micro-architecturale devrait être directe et reconnaissable des les premiers instants du développement osseux.

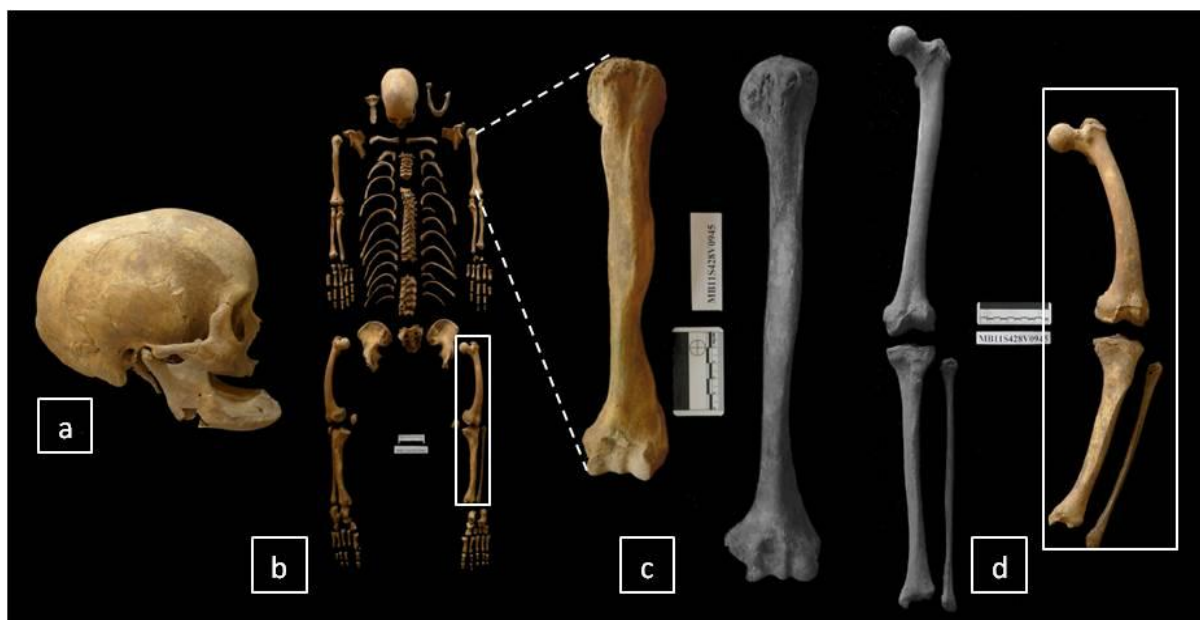


Figure 34 - Squelette du sujet nain V0945 (Middenbimster, Pays-Bas) : (a) vue latérale droite du bloc crâniofacial (bosses frontales, dépression nasale, saillie mandibulaire), (b) vue d'ensemble du squelette (membres raccourcis) ; (c) humérus gauche avec insertions musculaires très marquées, (d) membre inférieur gauche (courbure du fémur et du tibia), comparés aux humérus et membre inférieur d'une femme normale du même site. (Images tirées des figures 2 à 5, Waters-Rist et Hoogland 2013)

CHAPITRE 3

METHODES

Le développement des analyses virtuelles tridimensionnelles en anthropologie nécessite la mise en place de méthodologies adaptées à la problématique scientifique.

7. ACQUISITIONS MICROTOMODENSITOMETRIQUES

7.1. Principe de la microtomodensitométrie (μ TDM)

La microtomodensitométrie fonctionne sur le même principe que la tomomodensitométrie classique ou médicale. Cette méthode permet de mesurer la densité radiologique (intensité des gris dans une image) des volumes élémentaires d'une coupe (voxel) (Cabanis *et al.* 2000). A. Cormack et G. Hounsfield, inventeurs du scanner, ont démontré que l'on pouvait mesurer les variations d'absorption d'un rayonnement à travers un corps *s.l.* dans toutes directions possibles, et que ses variations de densité contenaient toutes les informations sur les constituants du dit corps (Cabanis *et al.* 2000 ; Dillenseger et Moerschel 2009). En somme, ils ont appliqué aux rayons X, la théorie de Radon qui énonce la possibilité de reconstituer un objet à partir de ses projections (Radon 1917 ; Dillenseger et Moerschel 2009).

Un scanner ou un microscanner se compose de trois éléments : un tube à rayons X, qui va émettre et envoyer les rayons en direction du corps à analyser, un détecteur, qui va recevoir les rayons non retenus par l'objet, permettant de mesurer la densité de l'objet, et un portoir, qui vient accueillir la pièce à analyser. En microtomographie, deux systèmes sont possibles. Pour le premier (son fonctionnement est le même qu'un scanner médical), le portoir est fixe et l'ensemble tube/détecteur, mobile, tourne autour de la pièce (microscanner type *in vivo*). Pour le second, l'ensemble tube/détecteur est fixe et le portoir, mobile. Le principe reste le même dans les deux cas. Selon un angle de rotation défini (toutes les fractions de degrés) une projection (une radiographie) de la pièce est acquise (Figure 35).

Virtuellement, l'objet scanné est un volume constitué de cubes (voxels) de taille identique. La valeur du niveau de gris de chaque voxel est dépendante des éléments qu'il contient (air et/ou os). Pour chaque projection (radiographie), chaque élément constitutif de l'image (pixel) prend une valeur correspondant à la somme des intensités de gris de chaque voxel traversé. C'est à partir de l'ensemble de ces projections et leurs informations que par itérations ou par rétroprojection de transformée de Fourier (procédés informatiques de traitement de l'image), l'ensemble des coupes transversales vont être reconstruites (Dillenseger et Moerschel 2009).

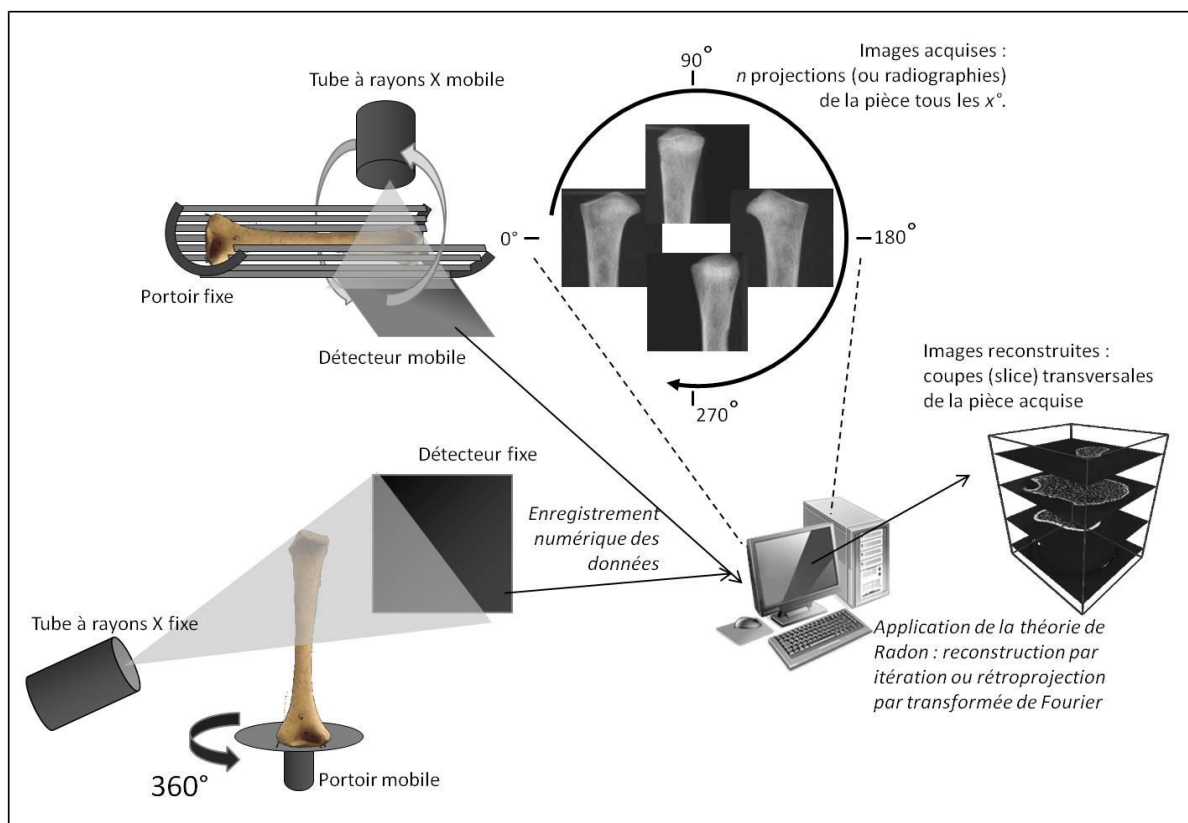


Figure 35 - Chaînes d'obtention d'images microtomodensitométriques selon les deux systèmes possibles (à portoir fixe ou mobile).

7.2. Pré-requis bibliographiques à l'optimisation des acquisitions

La qualité (et donc l'exploitabilité) des images acquises va être, en premier lieu, dépendante des capacités de l'appareillage utilisé (tension, intensité du courant, taille des capteurs, *etc.*) pour faire les acquisitions. En effet, plus l'échantillon est épais et/ou dense, plus l'énergie fournie par la machine doit être importante. En second lieu, le milieu dans lequel est placé l'échantillon pour faire l'acquisition a également son importance. Une acquisition dans l'air permet d'obtenir les meilleurs contrastes (Bouxsein *et al.* 2010). En fonction de ces considérations, des images avec un certain « rapport signal sur bruit³¹ » sont produites. Ce ratio peut être amélioré en augmentant le temps d'exposition (Nägele *et al.* 2004) de chaque projection et le « *frame averaging*³² » (Bouxsein *et al.* 2010). La calibration des systèmes n'est pas faite de la même façon selon les constructeurs, ce qui entre dans les biais pouvant entraîner des variations de mesure (Bouxsein *et al.* 2010 ; Verdelis *et al.* 2011).

³¹ Autrement appelé SNR, *Signal Noise Ratio*, plus il est élevé plus les images acquises seront nettes proposant une visualisation des structures facilement identifiables ; plus il sera faible, plus le bruit (artéfacts) environnant la structure sera visible et brouillera la lecture de l'image.

³² Il correspond à une moyenne de plusieurs projections. Un *frame averaging* de 3, produit une image unique en moyennant les valeurs de gris de chaque voxel. Le signal (l'os) sera amplifié, le bruit (l'air) qui a des valeurs aléatoires sera réduit.

Plus la résolution est élevée³³ et le temps d'exposition est long meilleure est la qualité des images (Figure 36) (Bouxsein *et al.* 2010).

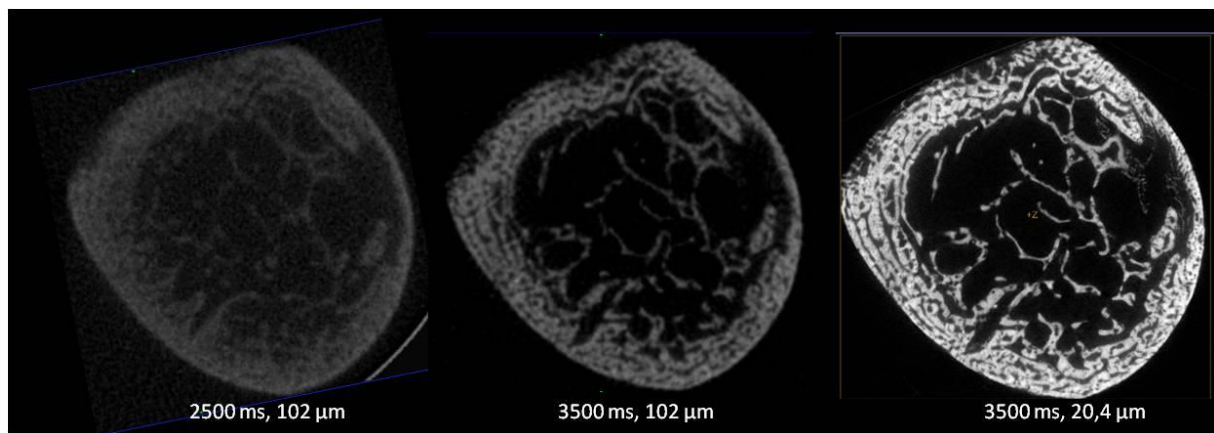


Figure 36 - Coupe transversale de métaphyse humérale d'un sujet immature pour différents temps d'exposition par projection lors de l'acquisition à une résolution de 102 et 20,4 μm (GE eXplore locus) montrant la nette amélioration de l'image avec l'allongement du temps d'exposition et la finesse de la résolution (amélioration du ratio signal sur bruit).

Les acquisitions et les résultats provenant des machines de différents constructeurs rendent difficiles les comparaisons étant donné le nombre important de facteurs entrant en jeu. En effet, pour des résolutions équivalentes les protocoles d'acquisition ne sont pas identiques d'une machine à l'autre, de même que les logiciels de reconstruction et de mesure (Verdelis *et al.* 2011). Cependant, il semble que ces considérations puissent être modérées, au moins une étude tend à montrer la reproductibilité d'un appareillage à l'autre (Bonnet *et al.* 2009). Il semble donc tout de même important de limiter au minimum le nombre d'appareils utilisés. Dans l'idéal, l'ensemble des acquisitions doit être fait avec le même microscanner pour minimiser au plus les biais éventuels qui lui sont liés.

De la résolution de l'image va dépendre la qualité des mesures effectuées (Müller *et al.* 1996 ; Kothari *et al.* 1998 ; Peyrin *et al.* 1998 ; Kim *et al.* 2004 ; Sode *et al.* 2008). La taille du voxel³⁴ d'acquisition doit être la plus faible possible, quitte à reconstruire à une moindre résolution pour avoir les résultats les plus proches de la réalité ; certains paramètres pouvant être surestimés de 100 % (Kim *et al.* 2004). Les valeurs des variables sélectionnées vont être dépendantes de la résolution d'acquisition et de la résolution de reconstruction (Kothari *et al.* 1998). De plus, les résultats obtenus répondent différemment en fonction de ces paramètres (Kim *et al.* 2004). Cependant la taille de la zone anatomique d'intérêt (ZAI) acquise par μTDM va dépendre de la résolution d'acquisition choisie. Plus les dimensions du voxel seront petites plus la ZAI sera petite. Il convient donc de définir au mieux la ZAI pour avoir la résolution d'acquisition la plus fine. Une

³³ Plus une résolution est élevée plus la taille du voxel sera petite.

³⁴ Unité élémentaire finie qui constitue l'image du volume scanné, résultat de la reconstruction tomographique. En μCT , les voxels sont généralement isotropes, c'est-à-dire qu'ils sont de même taille dans les trois dimensions de l'espace (Bouxsein *et al.* 2010).

résolution trop grande (supérieure à 100 μm) ne permettrait pas de voir des différences structurales entre un contexte normal et pathologique, comme cela a été mis en évidence pour l'ostéoporose (Isaksson *et al.* 2011). Pour d'autres, une résolution supérieure à 75 μm propose des résultats trop variables pour rester acceptables (Müller *et al.* 1996 ; Salome-Pateyron *et al.* 1997). Pour minimiser les erreurs numériques, il est recommandé que les trabécules soient larges d'au moins 3 à 4 voxels (Guldborg *et al.* 1998 ; Bouxsein *et al.* 2010).

D'après une étude histomorphométrique menée sur un échantillon homogène d'hommes et de femmes adultes ($n = 30$), l'épaisseur trabéculaire de la métaphyse humérale prend des valeurs allant en moyenne de 75 à 112 μm (Barvencik *et al.* 2010). La résolution maximale à utiliser pour cette ZAI serait donc de 25 μm . Nous avons donc tenté de ne pas dépasser cette résolution.

7.3. Protocoles d'acquisition des images

Nous n'avons pas pu éviter les biais éventuels liés à l'utilisation de plusieurs microscanners différents. En effet, leur accès est complexe pour des raisons pratiques de calendrier d'utilisation et de coût des acquisitions μTDM , mais également de disponibilité, de localisation et du degré de mobilité des collections ostéologiques de référence.

Les humérus de l'échantillon issu de la collection Simon ont été acquis par μTDM avec un microscanner de type recherche *in vivo* (protocole 1, Tableau 14). Les images produites, de bonne qualité, sont cependant bruitées. En effet, les performances de ce type d'appareil sont moindres par rapport aux microscanners industriels. Les humérus de l'échantillon issu de la collection du MNHN et ceux de l'échantillon issu de la collection de Strasbourg ont été respectivement acquis avec des microscanners de type industriel (protocole 2 et 3, Tableau 14) et produisent des images d'excellente qualité d'aspect similaire.

Les cas paléopathologiques (Tableau 14) ont été acquis sur trois microscanners différents. Les cas illustrant la nosologie traumatique (protocole 2), la nosologie génétique (protocole 6), la nosologie systémique (protocole 4) et la nosologie métabolique (protocole 4) ont été acquis avec un microscanner de type industriel. Alors que le cas illustrant la nosologie hématologique (protocole 5) a été acquis avec un microscanner de type *in vivo*.

Tableau 14 - Paramètres d'acquisition des différents microscanners utilisés.

Protocole	1	2	3	4	5	6
Paramètres d'acquisition	Skyscan 1076	BIR ACTIS 225/300	v tome x 240 L	v tome x S	GE eXplore Locus	GE nanotom
Localisation	F. Médecine, UG, Suisse	Institut Max Planck, Leipzig, Allemagne	MNHN, Paris, France	Placamat, UB, Pessac, France	PTIB X.Arnozan, UB, Pessac, France	Placamat, UB, Pessac, France
Tension (kVp)	70	130	85	80	70	66
Courant (μ A)	140	60	190	230	300	350
Nombre de projections	353	2500	2600	1440	720	2000
Nombre de répétition par projection	3	3	3	8	3	3
Angle d'increment (°)	0,6	-	-	-	0,5	0,18
Temps d'exposition (ms)	1180	200	500	2000	3500	500
Rotation sur (°)	180	360	360	360	360	360
Filtre	Al 0,5mm	0,25mm Brass	-	-	-	-
Binning mode	1 x 1	-	-	-	1 x 1	-
Résolution (μ m)	17,7	7,34 - 20,1	8,31 - 19,9	11	20,4	10,0 - 17,4

8. TRAITEMENTS DES IMAGES ACQUISES

8.1. Prétraitement des images acquises

Dans un souci d'optimisation des données, les images ont été reconstruites à la résolution d'acquisition et sur le volume complet. Seules les images issues du GE nanotom (protocole 6, Tableau 14) ont subi un prétraitement. À la sortie de la reconstruction, le lot d'images produit présente une taille de fichier bien trop volumineuse pour être traité facilement. Il a donc été nécessaire de faire un prétraitement de ces dernières pour diminuer leur poids sans perte de résolution. Après une acquisition à la meilleure résolution avec une matrice de 2 000 x 2 000 pixels, la reconstruction à cette résolution en 32 bits produit un volume d'environ 32 Go. Le passage des volumes 32 bits en 8 bits (de 65 536 niveaux de gris à 256 niveaux de gris) permet d'obtenir des volumes réduits avec un poids de 8 Go.

8.2. Post-traitement des images acquises : segmentation des images

Une image est la représentation 2D d'une scène ou d'un objet qui est en général en 3D. L'information élémentaire associée à l'image est une grandeur physique liée à la nature du capteur. En imagerie médicale, un récepteur de rayons X mesure la quantité de rayonnement transmise par l'organe. Afin de traiter et d'interpréter les informations pertinentes, il est nécessaire de les extraire depuis les images numériques. La segmentation consiste à créer une partition de l'image en différents sous-ensembles (Cocquerez et Philipp-Foliguet 1995). Dans notre cas, la segmentation est le procédé permettant de séparer l'os trabéculaire du reste de l'image. Il s'agit d'une étape décisive dans le traitement de l'image étant donné son impact dans la caractérisation de l'os. La segmentation va permettre de définir une image binaire à partir de laquelle les paramètres de la micro-architecture trabéculaire sont calculés. Sur les images μ TDM, une segmentation par seuillage simple suffit, les images étant peu bruitées et le contraste entre l'os et le fond de l'image est important (Elmoutaouakkil *et al.* 2002). De nombreuses techniques de segmentation d'image existent, le choix dépend de la nature de l'image à analyser et des opérations à effectuer après la segmentation, des données à extraire (Cocquerez et Philipp-Foliguet 1995). La segmentation par seuillage « *threshold* » (Otsu 1979), plus particulièrement par seuillage simple, consiste à transformer une image acquise en 2^n niveaux de gris en une image binaire (pour laquelle n est égal à 1, soit composée uniquement de pixels noirs et blancs) par l'intermédiaire d'une valeur seuil « s ». Les pixels dont la valeur est inférieure ou supérieure à s seront respectivement transformés en pixels noirs et blancs. Cependant, si la valeur du seuil n'est pas adaptée, les mesures structurales seront sur- ou sous-estimées (Hara *et al.* 2002 ; Goo *et al.* 2005 ; Coleman et Colbert 2007 ; Way *et al.* 2008). La méthode utilisée peut également avoir un impact sur la fiabilité et la précision de la segmentation (Cendre *et al.* 2000 ; Elmoutaouakkil *et al.* 2002 ; Way *et al.* 2008 ; Scherf et Tilgner 2009). Il convient donc d'être vigilant et d'adapter le seuil choisi pour chaque individu analysé. Ceci est à prendre en considération, et à plus forte raison, pour des études menées sur la croissance osseuse pour laquelle le degré de minéralisation n'est pas constant (Bouxsein *et al.* 2010). De manière indirecte, un autre phénomène influe sur la segmentation : l'effet de volume partiel (Elmoutaouakkil *et al.* 2002 ; Way *et al.* 2008). Il correspond au flou transitionnel entre deux compartiments d'une image et, il est en lien avec la résolution de l'image (Pyka *et al.* 2014).

Les images μ TDM sont segmentées avec le logiciel TIVMI³⁵. Ce logiciel est construit autour de l'algorithme du HMH (*Half-Maximum Height*) 3D (Spoor *et al.* 1993 ; Dutailly *et al.* 2009). Il présente l'avantage de fournir des restitutions volumiques plus précises qu'avec d'autres algorithmes employés dans d'autres logiciels (Guyomarc'h *et al.* 2012). La limite entre deux compartiments (ici, l'air et l'os) est graduelle en imagerie TDM. Spoor et collaborateurs (1993) ont démontré que l'interface entre deux compartiments se trouve à la moyenne de densité de ces deux compartiments, c'est ainsi que se définit le HMH. Ce type de seuillage est donc préférable à un seuillage manuel (Coleman et Colbert 2007). TIVMI[®] construit un maillage selon un seuillage spécifié. Pour un examen TDM, l'utilisateur indique un seuillage proche de l'interface air/os. L'algorithme HMH 3D recherche automatiquement les limites optimales entre les matériaux et ce, pour chaque voxel, dans l'ensemble du volume. Des variations dans le seuil choisi n'entraînent pas de différence de mesure, attestant de la reproductibilité de cette technique (Guyomarc'h 2011).

9. SELECTIONS DES VOLUMES D'INTERET (VOI : VOLUME OF INTEREST)

9.1. Recommandations bibliographiques

L'habileté à sélectionner le bon VOI peut entraîner un biais important (Nägele *et al.* 2004). En effet, les variables structurales et organisationnelles ne sont pas affectées de la même manière pour un VOI mal positionné à quelques millimètres près. Il faut donc être très vigilant quant à son positionnement (Nägele *et al.* 2004 ; Kivell *et al.* 2011). Il a été montré que les changements de localisation en particulier et dans une moindre mesure de la taille des VOI ont des effets importants dans la majorité des paramètres mesurés sur l'os trabéculaire, certains étant plus affectés que d'autres, et de façon variable, selon le site osseux choisi (Fajardo et Müller 2001 ; Maga *et al.* 2006 ; Fajardo *et al.* 2007 ; Kivell *et al.* 2011 ; Lazenby *et al.* 2011). La structure trabéculaire peut être site-spécifique, d'où l'intérêt de contrôler le positionnement du VOI (Lazenby *et al.* 2008a). Selon la taille de l'individu analysé, un VOI standardisé entraîne un effet «*d'over sampling*» qui peut augmenter la significativité des différences. Il est donc nécessaire de prévoir des critères de mise à l'échelle (Lazenby *et al.* 2011). Sur un os en croissance il semble plus judicieux de placer les VOI en fonction d'un pourcentage de la longueur totale de l'os (Burrows *et al.* 2010). De même, la forme du VOI peut avoir un impact et devra ressembler le plus à la forme de la partie anatomique analysée (Maga *et al.* 2006). Un VOI sphérique est préférable à un VOI cubique (Ketcham et Ryan 2004). Un VOI sphérique

³⁵ TIVMI (*Treatment and Increased Vision for Medical Imaging*) est un logiciel développé par Bruno Dutailly (IE-CNRS, UMR 5199 PACEA) permettant d'analyser les données issues de l'imagerie médicale. Il est téléchargeable gratuitement en ligne à l'adresse <http://projets.pacea.u-bordeaux.fr/TIVMI/>.

permet également de pallier les biais dus aux variations de position de l'objet lorsqu'il est placé dans le scanner. Même s'il peut exister un décalage, la sphère se définit par son centre et son rayon.

Son centre est positionné toujours par rapport à la ligne métaphysaire, référence de la méthodologie de positionnement, donc indépendante de l'orientation du scanner.

Les VOI doivent être facilement identifiables et positionnables pour favoriser la reproductibilité des mesures. C'est pourquoi il est conseillé de le positionner à l'aide d'un landmark³⁶, point de repère par définition reproductible est bien défini, ou d'un ensemble de landmarks, en précisant la taille des VOI en millimètres ou en pourcentage. Pour bien représenter la micro-architecture trabéculaire de manière fiable le volume doit avoir une dimension au moins égale à 3 - 5 fois l'espace inter-trabéculaire (Harrigan *et al.* 1988 ; Buxsein *et al.* 2010). De plus, si la taille des ossements à partir desquels sont extraits les VOI est très variable d'un individu à l'autre, il est d'autant plus recommandé de définir la taille du VOI par un pourcentage (Fajardo et Müller 2001 ; Buxsein *et al.* 2010).

9.2. Protocole de sélection des VOI

L'ensemble des manipulations faites sur les images μ TDM acquises est effectué à l'aide du logiciel TIVMI®. Les commandes effectuées dans le logiciel sont présentées dans les encadrés ci-dessous.

- Chargement de l'examen

Les acquisitions ayant été faites sur différents microscanners, plusieurs formats d'images sont à notre disposition. Ceci implique quelques variations dans les étapes du chargement des images. Certains formats comportent toutes les informations concernant l'examen (*.vff, *.dcm), pour d'autres, il faut les saisir manuellement (*.tiff, *.raw, *.vol) (Figure 38). De même, en fonction du microscanner utilisé, le poids des données ne sera pas le même, la rapidité d'exécution et d'affichage étant dépendante du poids des images.

« Plug-in > Image 3D > Load Dicom/Raw/Tiff image Stack/VFF »
Name of object to create : **scan**

³⁶ Point d'un objet ou d'une forme dont la signification ou le positionnement reste cohérent au sein de la population d'objets étudiés. On distingue entre autres les points d'intérêts mathématiques et anatomiques

« Plug-in > Image 3D > Downsample a 3D Image »

3D Image : *scan_ds*

target width : $\frac{x}{10}$

target height : $\frac{y}{10}$

target slice count : $\frac{z}{10}$

New Image3D name : *scan_ds*

- Reconstruction 3D du volume complet basse résolution

Il n'est pas nécessaire de reconstruire la structure interne sur le volume complet à haute résolution. L'intérêt de reconstruire le volume en entier est d'avoir accès aux repères de surface qui permettront la reproductibilité du protocole pour la sélection des VOI. De plus le ré-échantillonnage associé à la reconstruction surfacique du volume permet un gain de temps (pour le cas servant aux illustrations, à pleine résolution, du chargement de l'examen à l'affichage de la reconstruction 3D il faut près de 2h30 ; avec les transformations basse résolution il faut, du chargement des données à l'affichage de la reconstruction 3D, moins de 30 minutes). Avant la reconstruction 3D il est nécessaire de passer par une étape rapide de segmentation de l'image ré-échantillonnée, afin de combler les vides interstitiels de la micro-architecture osseuse (Figure 40).

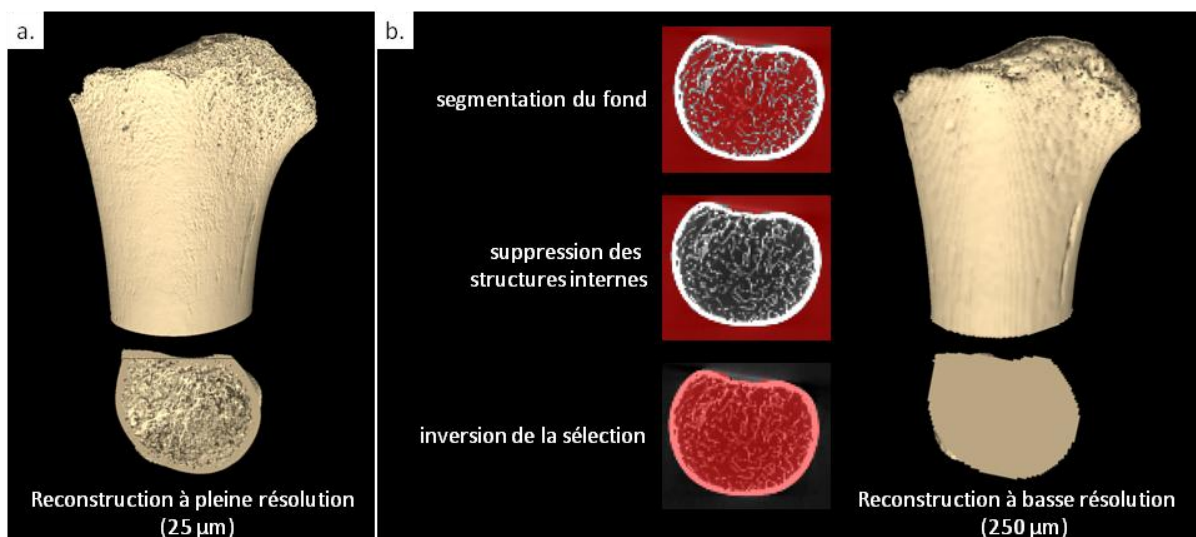


Figure 40 - Reconstruction 3D du volume complet (a) à pleine et (b) basse résolution et étapes de traitement de l'image.

Onglet « Image 3D > Edit a new segmentation » (*seg_scan_ds* crée automatiquement)
 « Plug-in > Mesh > HMM surface 2 »
 Image 3D : *scan_ds*
 mode : 0
 Gray threshold : 0
 Gray min : 0
 Gray max : 255
 HMM max length : 0
 Binary image : *seg_scan_ds*
 Name of mesh to create : ***mesh***

- Sélection de la zone de repère

La seule structure macroscopiquement visible à tous les âges au niveau de l'extrémité proximale de l'humérus est la ligne métaphysaire (ligne sur la surface externe de l'os qui marque la jonction entre l'os cortical et le cartilage de croissance). Même si cette ligne est amenée à disparaître une fois la fusion entre épiphyse et diaphyse achevée, une trace reste visible à la jonction de ces deux parties et la métaphyse peut être virtuellement extraite de l'image d'origine permettant d'obtenir le même repère quel que soit l'âge de l'individu analysé (Figure 41).

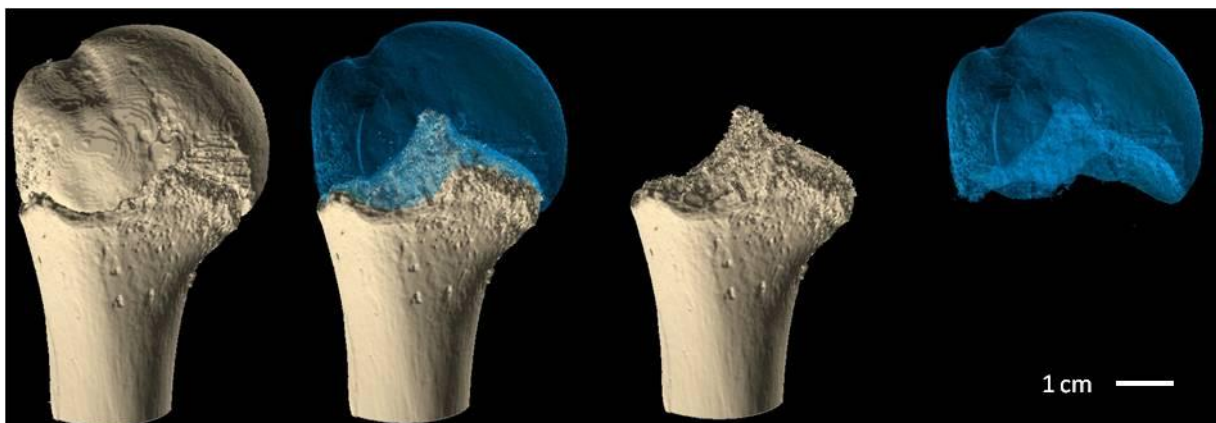


Figure 41 - Séparation virtuelle de l'épiphyse en cours de fusion de la métaphyse humérale.

Il faut donc créer le contour de cette ligne métaphysaire, par un « Path³⁷ 3D ». À partir du contour métaphysaire un plan moyen est créé (p), sur lequel le contour est projeté puis redistribué. La redistribution des points permet d'obtenir un même nombre de points pour tous les contours métaphysaires créés, homogénéisant ainsi le protocole pour tous les individus. Elle permet également à tous les points d'être équidistants autorisant ainsi la création d'un centre métaphysaire moyen, en calculant son barycentre.

³⁷ Path signifie chemin, et dans TIVMI® représente une succession de points reliés les uns aux autres.

a. Construction du plan de référence : p

Onglet « Path3D > Pick New, lock, and insert after » Path name : $path1$

Choose a 3D object of reference : $mesh$

« Plug-in > Plane > Medium path3D »

Path 3D : $path1$, name of 3D plane : p

Deux grandes zones sont définies dans la métaphyse. (1) La zone sous-chondrale contient l'os le plus jeune, puisque le plus proche du cartilage de croissance. Nous situons cette zone du sommet de la métaphyse jusqu'à p . (2) La seconde zone constitue la zone métaphysaire s.s. Nous la situons de p jusqu'à 10 % de la longueur maximale de l'humérus. Pour positionner le centre de chaque VOI sur le centre de la métaphyse, il est nécessaire de le placer sur l'axe de ces deux zones. L'axe de la zone sous-chondrale est défini du sommet métaphysaire au centre métaphysaire moyen (entre $a1$ et $a2$). L'axe de la zone métaphysaire s.s. est défini du centre métaphysaire moyen au centre métaphysaire à 10 % de la longueur humérale en direction distale (entre $a2$ et $a3$) (Figure 42).

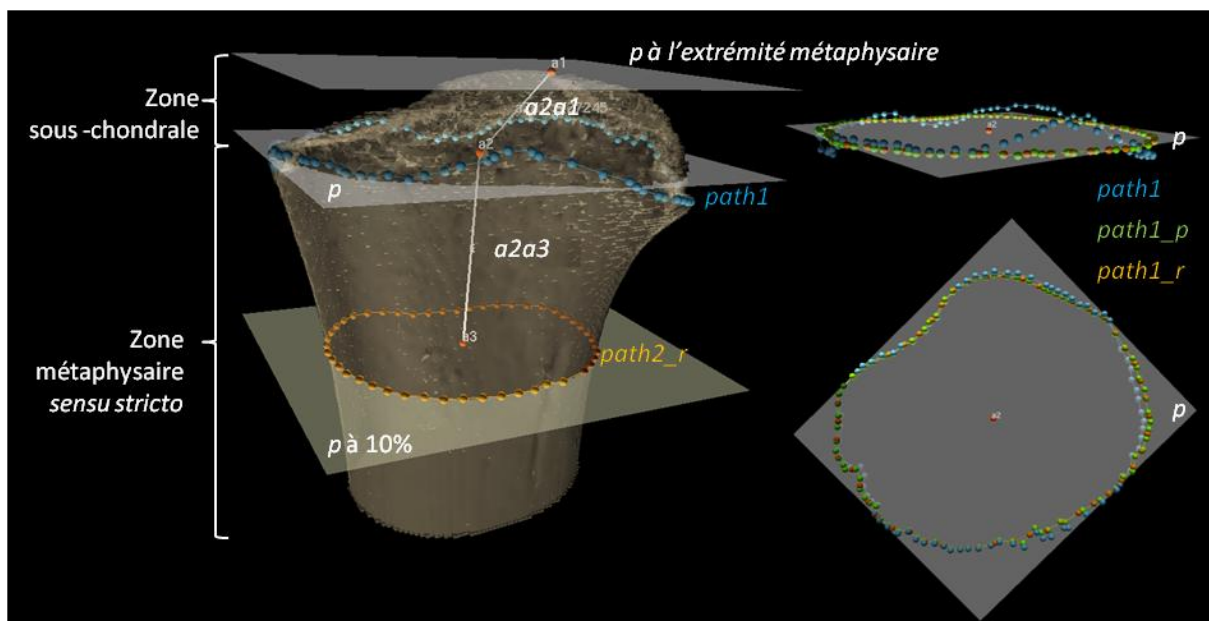


Figure 42 - Construction des éléments de référence : le plan p et les axes $a2a1$ et $a2a3$.

b. Construction des axes de référence : $a2a1$ et $a2a3$

- projeter $path1$ sur p

« Plug-in > Path 3D > OrthoProjection Path3D on Plane »
Path 3D : $path1$, Plane : p , name of 3D path : $path1_p$

- redistribuer $path1_p$

« Plug-in > Path 3D > Resample Path3D »
Path 3D : $path1_p$, Point count : 50, Precision : 0,1, name of 3D path : $path1_r$

- créer le centre de $path1_r$

« Plug-in > Point 3D > Barycenter Path 3D »
Path 3D : $path1_r$, name of 3D point : **$a2$**

Onglet « Plane » sur p
augmenter la valeur de « plane thickness » pour obtenir un seul point au dessus de p
Onglet « Point 3D > 3D picking, Pick new »
Name of object : **$a1$**

Onglet « Plane » ramener « plane thickness » à 0, « Invert normal », « shift » de 10% de la longueur maximale de l'os (en millimètre)
Onglet « Path3D > Pick New, lock, and insert after » Path name : $path2$
Choose a 3D object reference : $mesh$

- projeter $path2$ sur p

« Plug-in > Path 3D > OrthoProjection Path3D on Plane »
Path 3D : $path2$, Plane : p , name of 3D path : $path2_p$

- redistribuer $path2_p$

« Plug-in > Path 3D > Resample Path3D »
Path 3D : $path2_p$, Point count : 50, Precision : 0,1, name of 3D path : $path2_r$

- créer le centre de $path2_r$

« Plug-in > Point 3D > Barycenter Path 3D »
Path 3D : $path2_r$, name of 3D point : **$a3$**

« Plug-in > Segment3D > Make 3D segment from 2 points »
Point 1 : $a2$, Point 2 : $a1$, name of 3D segment : **$a2a1$**
Point 1 : $a2$, Point 2 : $a3$, name of 3D segment : **$a2a3$**

- Création des VOI.

Comme il a été écrit dans les pré-requis, afin de prévenir d'éventuelles erreurs de mesures dues à une variation d'orientation de la pièce osseuse dans le microscanner, nous avons considéré qu'il était plus judicieux de donner une forme sphérique aux volumes d'intérêt, défini ainsi uniquement par leur centre. Le centre ($c1$) de la première sphère ($VOI1$) est le milieu de l'axe $a1a2$, les centres ($c2$, $c3$, $c4$) des trois autres sphères ($VOI2$, $VOI3$, $VOI4$) sont positionnés à 25, 50 et 75 % de la longueur de l'axe $a2a3$.

a. positionnement des centres des VOI

« Plug-in > Point3D > Make a Point on 3D segment from a ratio »

3D segment : $a2a1$, Ratio : 0,5, name of 3D point : **$c1$**

3D segment : $a2a3$, Ratio : 0,25, name of 3D point : **$c2$**

3D segment : $a2a3$, Ratio : 0,5, name of 3D point : **$c3$**

3D segment : $a2a3$, Ratio : 0,75, name of 3D point : **$c4$**

Une sphère se définit par son centre et son rayon. Un rayon est un segment dont le premier point est le centre de la sphère et le deuxième point ($d1$, $d2$, $d3$, $d4$) se situe sur l'un des axes. Le diamètre des sphères a été choisi arbitrairement à 3 % de la longueur maximale de l'os (soit un rayon de 1,5 % de la longueur totale de l'os ou 15 % de la longueur $d'a2a3$ pour $d2$, $d3$ et $d4$. Pour $d1$, étant donné que $a2a1$ a une taille variable, le point $d1$ est placé en fonction d'un ratio calculé pour que le rayon de la première sphère soit de même longueur que les autres). $VOI1$, $VOI2$, $VOI3$, $VOI4$ ont respectivement $r1$, $r2$, $r3$, $r4$ pour rayon.

b. création des rayons des VOI

« Plug-in > Segment3D > Make 3D segment from 2 points »

Point 1 : $c1$, Point 2 : $a2$, name of 3D segment : $c1a2$

Point 1 : $c2$, Point 2 : $a2$, name of 3D segment : $c2a2$

Point 1 : $c3$, Point 2 : $c2$, name of 3D segment : $c3c2$

Point 1 : $c4$, Point 2 : $a3$, name of 3D segment : $c4a3$

« Plug-in > Point3D > Make a Point on 3D segment from a ratio »

3D segment : $c1a2$, Ratio : n , name of 3D point : $d1$

3D segment : $c2a2$, Ratio : 0,6, name of 3D point : $d2$

3D segment : $c3c2$, Ratio : 0,6, name of 3D point : $d3$

3D segment : $c4a3$, Ratio : 0,6, name of 3D point : $d4$

« Plug-in > Segment3D > Make 3D segment from 2 points »

Point 1 : $c1$, Point 2 : $d1$, name of 3D segment : **$r1$**

Point 1 : $c2$, Point 2 : $d2$, name of 3D segment : **$r2$**

Point 1 : $c3$, Point 2 : $d3$, name of 3D segment : **$r3$**

Point 1 : $c4$, Point 2 : $d4$, name of 3D segment : **$r4$**

À partir de ces rayons, l'examen initial en pleine résolution va être échantillonné afin de ne conserver que les quatre volumes d'intérêt. Coupe après coupe, TIVMI® va éroder numériquement les bords des images de ces « sous-examens » en remplaçant les pixels existants qui sont en dehors du volume de la sphère par des pixels noirs. Ces sous-examens sont nommés $sr1$, $sr2$, $sr3$, $sr4$ (Figure 43).

c. réduction de l'examen pleine résolution aux VOI

« Plug-in > Image3D > Crop a 3D Image with a bounding sphere »

3D Image : *scan*, Bounding sphere radius : *r1*, New Image 3D name : *crop_r1*

3D Image : *scan*, Bounding sphere radius : *r2*, New Image 3D name : *crop_r2*

3D Image : *scan*, Bounding sphere radius : *r3*, New Image 3D name : *crop_r3*

3D Image : *scan*, Bounding sphere radius : *r4*, New Image 3D name : *crop_r4*

« Plug-in > Image3D > Erase out of a bounding sphere »

3D Image : *crop_r1*, Bounding sphere radius : *r1*, New Image 3D name : ***sr1***

3D Image : *crop_r2*, Bounding sphere radius : *r2*, New Image 3D name : ***sr2***

3D Image : *crop_r3*, Bounding sphere radius : *r3*, New Image 3D name : ***sr3***

3D Image : *crop_r4*, Bounding sphere radius : *r4*, New Image 3D name : ***sr4***.

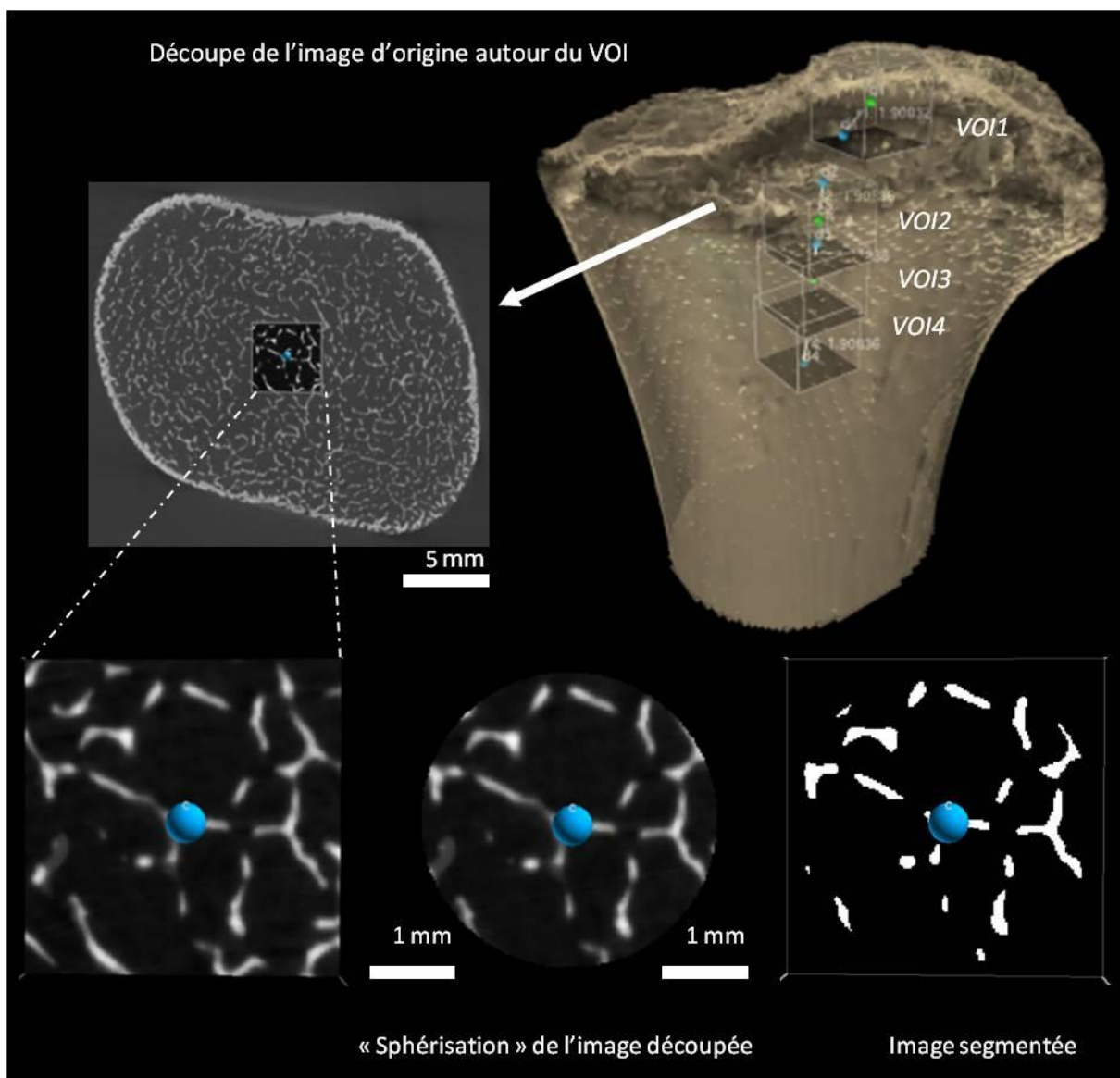


Figure 43 - Découpe et traitement des VOI.

Chacun d'eux est segmenté. La reconstruction 3D est faite à partir de l'image segmentée à pleine résolution (Figure 44).

d. segmentation et reconstruction 3D des VOI

Onglet « Image 3D » Image 3D : *sr1* « Edit a new segmentation » (*seg_sr1* crée automatiquement)
 Onglet « Image 3D » Image 3D : *sr2* « Edit a new segmentation » (*seg_sr2* crée automatiquement)
 Onglet « Image 3D » Image 3D : *sr3* « Edit a new segmentation » (*seg_sr3* crée automatiquement)
 Onglet « Image 3D » Image 3D : *sr4* « Edit a new segmentation » (*seg_sr4* crée automatiquement)
 « Plug-in > Mesh > HMH surface 2 »
 Image 3D : *sr1*, mode : 1, Gray threshold : 0, Gray min : 0, Gray max : 255, HMH max length : 0, Binary image : *seg_sr1*, Name of mesh to create : **VOI1**
 Image 3D : *sr2*, mode : 1, Gray threshold : 0, Gray min : 0, Gray max : 255, HMH max length : 0, Binary image : *seg_sr2*, Name of mesh to create : **VOI2**
 Image 3D : *sr3*, mode : 1, Gray threshold : 0, Gray min : 0, Gray max : 255, HMH max length : 0, Binary image : *seg_sr3*, Name of mesh to create : **VOI3**
 Image 3D : *sr4*, mode : 1, Gray threshold : 0, Gray min : 0, Gray max : 255, HMH max length : 0, Binary image : *seg_sr4*, Name of mesh to create : **VOI4**

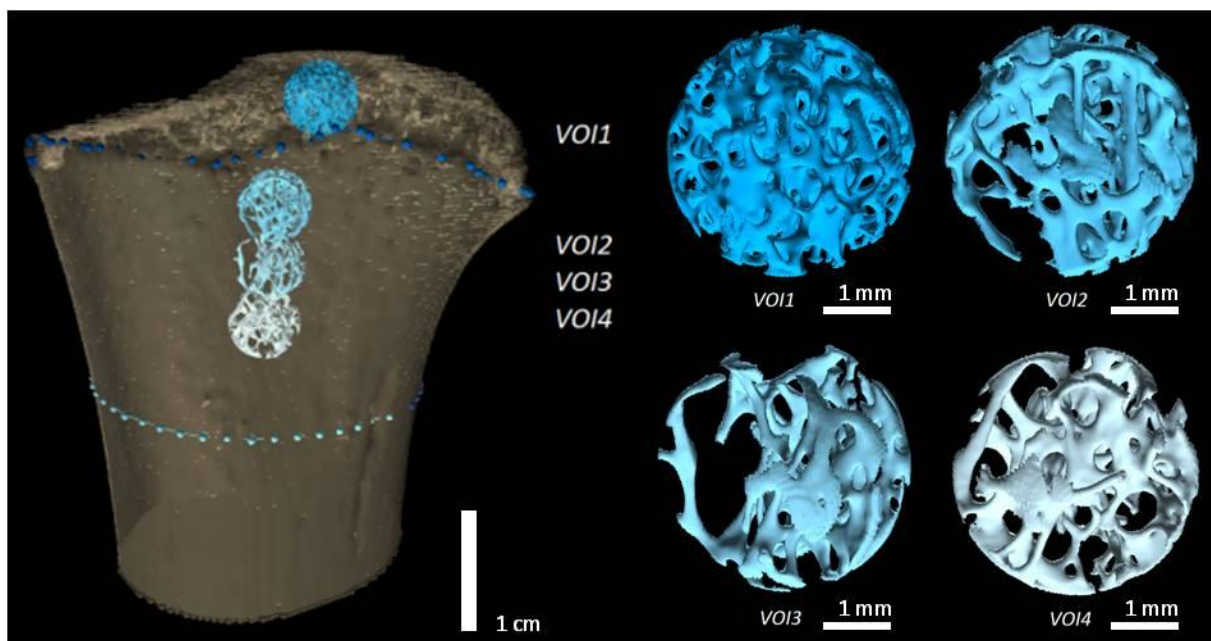


Figure 44 - Reconstruction 3D des quatre volumes d'intérêt.

L'ensemble du protocole de sélection est de reconstruction des volumes d'intérêts ne s'appuie que sur un seul repère anatomique qui est présent à tous les instants du développement. La plupart des étapes se trouve être des constructions faites à partir de ce seul élément placé manuellement. S'il existe un biais dû à ce protocole c'est à ce niveau là qu'il est identifié.

Enfin pour gagner un temps non négligeable dans la réalisation de ce protocole la plupart des opérations effectuées a été automatisée, par la création des scripts dans le logiciel TIVMI®.

9.3. Protocoles de sélection des VOI pour tester l'influence des biais sur les résultats

Tous les tests méthodologiques de biais ou de protocole sont effectués sur les mêmes individus. Pour cela, cinq individus ont été sélectionnés dans l'échantillon issu de la collection de Strasbourg (embr.98, embr. 352, embr.355, embr.354 et embr.373, respectivement âgés de 0, 5, 10, 14 et 18,8 ans).

9.3.1. Erreurs intra- et inter-observateurs

Pour comprendre et évaluer les biais inhérents à l'expérience de l'examineur et à la facilité de compréhension du protocole de sélection, deux séries de cinq répétitions (à t et à $t+1$ mois) ont été effectuées par deux observateurs d'expérience différente (nous-même, concepteur du protocole permettant ainsi d'évaluer l'erreur intra-observateur ; et un observateur familiarisé avec les techniques et logiciel de traitement des images médicales (Charlotte Ritemard) (permettant ainsi d'évaluer l'erreur inter-observateur). Le protocole est répété sur les métaphyses humérales déjà reconstruites, permettant de juger de l'influence unique du protocole lui-même. Ainsi les différents observateurs n'ont qu'à placer les points de *path1*, le point *a1* et les points de *path2*, le reste des étapes étant automatisé par les scripts. Dans un premier temps, seule l'analyse de la variabilité du positionnement des points a été menée et dans un second temps les VOI ont été reconstruits (en utilisant la même valeur de segmentation) pour juger de l'effet des variations éventuelles du positionnement des points sur les mesures de la micro-architecture trabéculaire.

9.3.2. Biais dus à la taille des VOI

Inhérent à la topographie de l'os, le biais de taille des VOI est évalué sur un seul des quatre VOI, le VOI2. En partant du même centre *c2* de la sphère, nous avons créé des sphères d'un diamètre de 0,5 à 7 % (avec un pas de 0,5 %) de la longueur de l'os considéré (Figure 45). Au-delà de 7 %, la sphère construite sort du volume de l'os et ne contient plus uniquement de l'os trabéculaire, mais selon la taille, de l'os cortical ou de l'os cortical et l'air extérieur à l'os. Le rayon des sphères est calculé sur le même axe *c2a2* que le rayon de VOI2.

- Création des VOI de plus en plus grands

« Plug-in > Point 3D > Make a Point on 3D segment »

3D segment : *c2a2*, Ratio : *n*, name of 3D point : *dr_x*

« Plug-in > Segment 3D > Make 3D segment from 2 points »

Point 1 : *c2*, Point2 : *dr_x*, name of 3D segment : *ray_x*

« Plug-in > Image3D > Crop a 3D Image with a bounding sphere »

3D Image : *scan*, Bounding sphere radius : *ray_x*, New Image 3D name : *crop_ray_x*

« Plug-in > Image3D > Erase out of a bounding sphere »

3D Image : *crop_ray_x*, Bounding sphere radius : *ray_x*, New Image 3D name : *sray_x*

n prend des valeurs entre [0,1 - 1,4] de 0,1 en 0,1

_x prend des valeurs entre [05 - 70] de 05 en 05

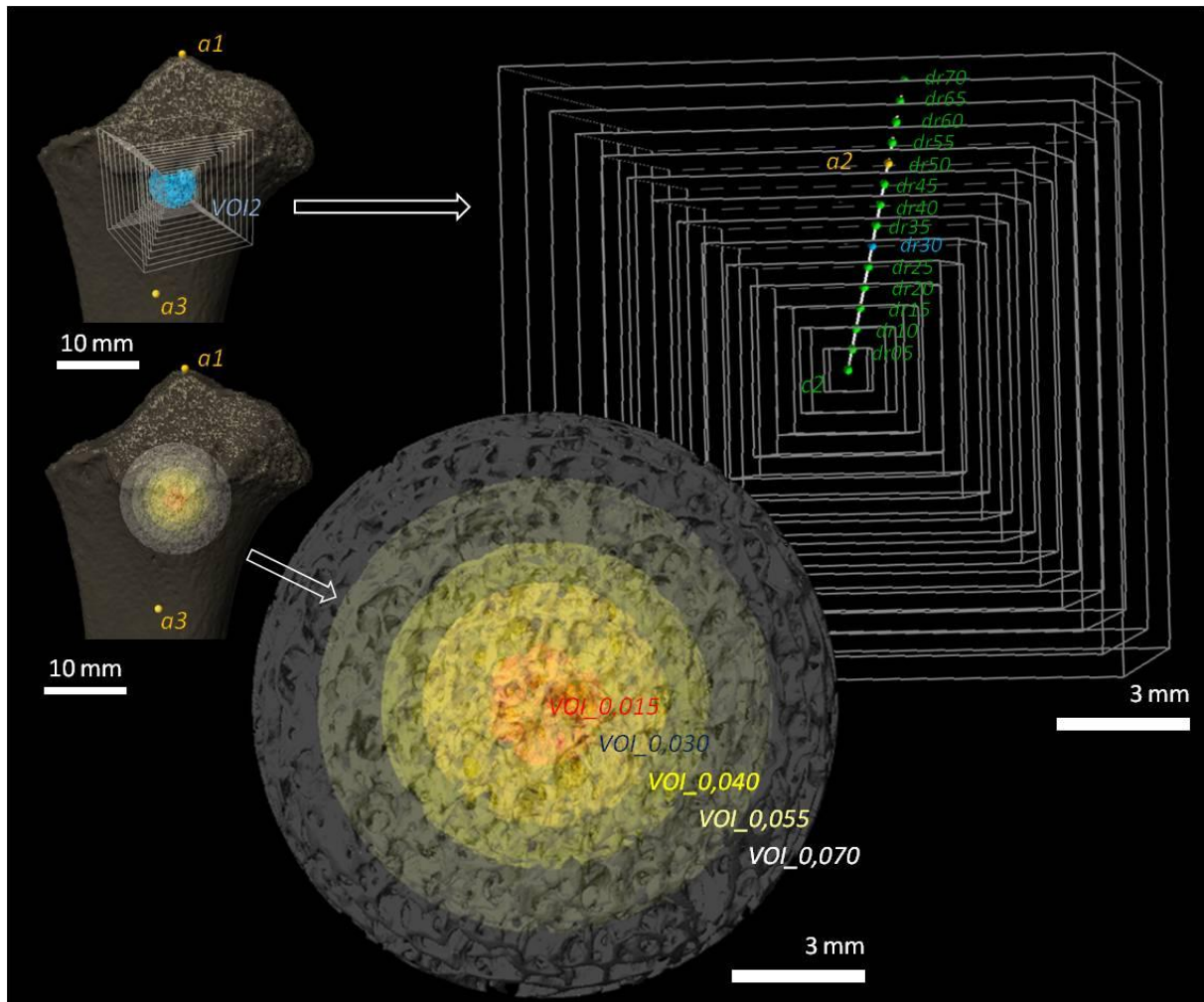


Figure 45 - Test de l'influence de la taille des VOI. (e.g. le segment entre *c2* et *dr15* correspond au rayon de la sphère *VOI_0,015* dont le diamètre est égal à 1,5 % de la longueur de l'os considéré. *VOI2* et *VOI_0,030* sont identiques.)

9.3.3. Biais dus à la position des VOI

Inhérent à la topographie de l'os, le biais de positionnement des VOI est évalué sur un seul des quatre VOI, le VOI2. En décalant le centre $c2$ sur l'axe principal matérialisé par $a2a3$ de 0,5 % en 0,5 % de la longueur maximale de l'os de $c2$ vers $a2$ et de $c2$ vers $a3$ (Figure 46). La même valeur de segmentation est utilisée afin de ne tester que l'influence de la position du VOI.

- Création des VOI décalés sur $a2a3$

« Plug-in > Point 3D > Make a Point on 3D segment »

3D segment : $a2a3$, Ratio : n , name of 3D point : $c2_x$ (n [0,05 – 0,045] de 0,05 en 0,05 ; $_x$ [05 – 45] de 05 en 05)

« Plug-in > Segment 3D > Make 3D segment from 2 points »

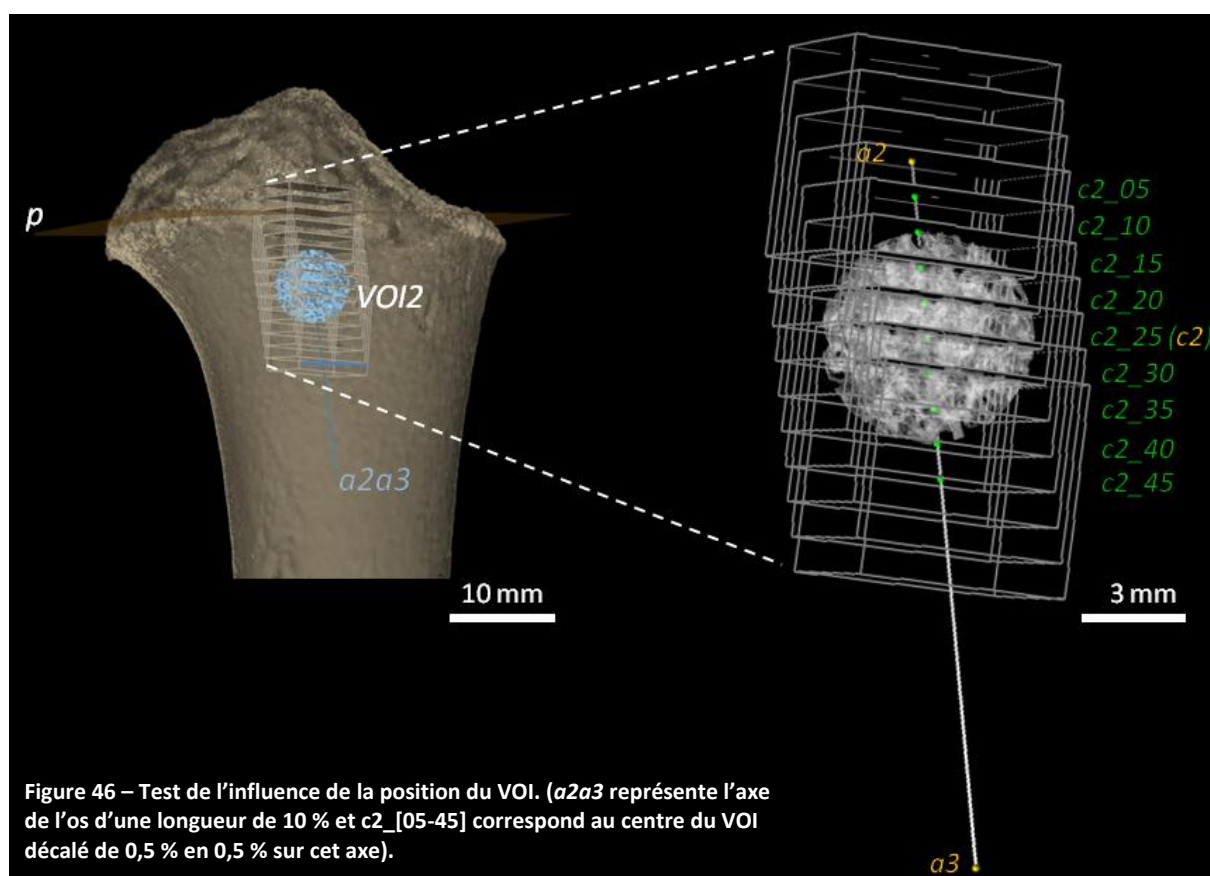
Point 1 : $c2_x1$ [05 – 45], Point2 : $c2_x2$ [30 – 45][05 – 25], name of 3D segment : $c2_x1_c2_x2$

« Plug-in > Point 3D > Make a Point on 3D segment »

3D segment : $c2_x1_c2_x2$, Ratio : 0,6, name of 3D point : $d_y_position$ (y [1 – 9] de 1 en 1)

« Plug-in > Segment 3D > Make 3D segment from 2 points »

Point 1 : $c2_x$ [05 – 45], Point2 : $d_y_position$ [1 – 9], name of 3D segment : $r_y_position$ (y [1 – 9] de 1 en 1)



9.3.4. Biais dus à la résolution des images

Il est évident que la résolution des images est un facteur important dans la quantification de la micro-architecture trabéculaire et il nous paraissait intéressant de tester l'effet de la résolution (Figure 47). En effet, pour avoir la totalité de la partie anatomique d'intérêt permettant d'appliquer le même protocole de sélection indépendamment de l'âge du sujet, tous les humérus n'ont pas été acquis à la même résolution. Les images μ TDM des cinq individus ont été virtuellement dégradées pour obtenir des résolutions allant de 10 μ m à 100 μ m (Tableau 15).

- Dégradation virtuelle des images

« Plug-in > Image3D > Downsample a 3D Image »

3D Image : *scan*, Target width : *w*, Target height : *h*, Target slice count : *s*, New Image 3D name : *scan_ds_x*

« Plug-in > Image3D > Crop a 3D Image with a bounding sphere »

3D Image : *scan_ds_x*, Bounding sphere radius : *r1*, New Image 3D name : *crop_sr1_x*

« Plug-in > Image3D > Erase out of a bounding sphere »

3D Image : *crop_sr1_x*, Bounding sphere radius : *r1*, New Image 3D name : *sr1_x*

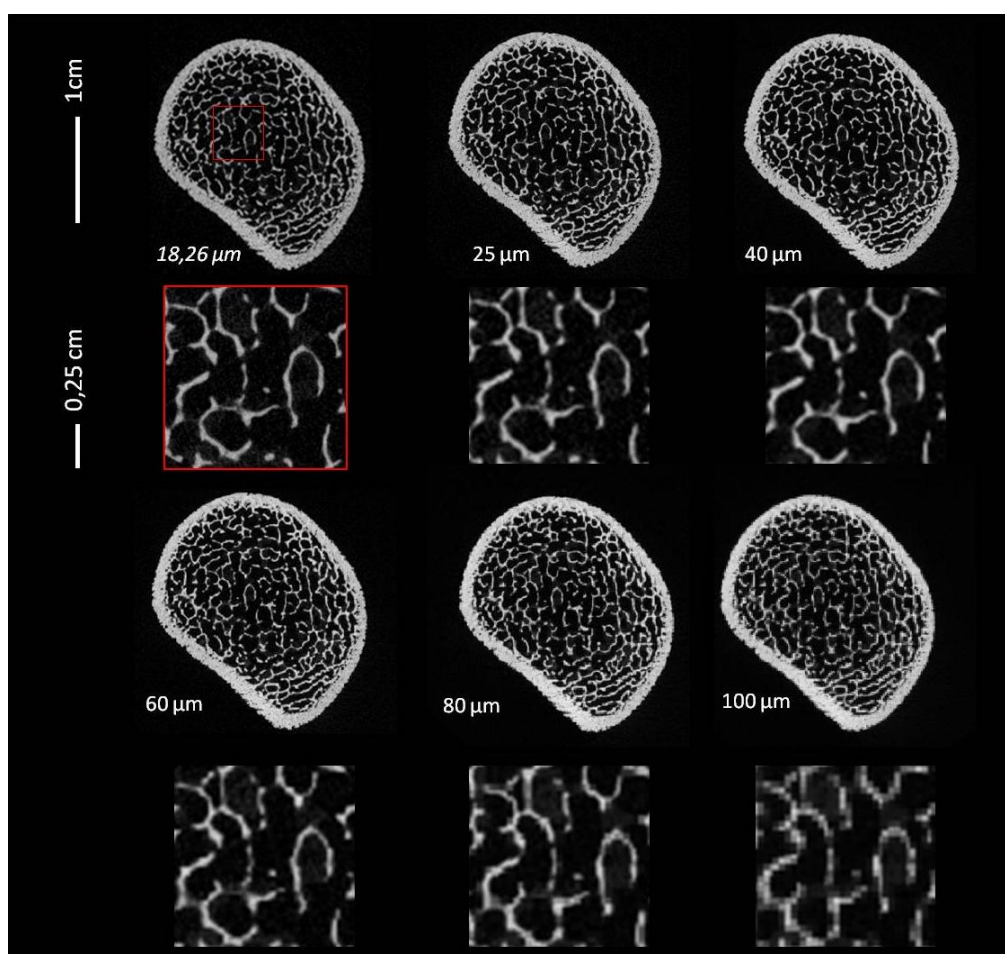


Figure 47 - Illustration de l'effet de la dégradation de l'image d'origine (encadré rouge) sur les structures trabéculaire et corticale à une résolution imposée de 25, 40, 60, 80 et 100 μ m, sur la coupe centrale du microscanner de l'humérus droit du sujet embr.355.

sujet	résolution (mm)	w	h	s
embr.354_g	0,019201	1548	1822	2655
scan_ds_20µm	0,020	1486	1749	2549
scan_ds_25µm	0,025	1189	1399	2039
scan_ds_30µm	0,030	991	1166	1699
scan_ds_35µm	0,035	849	1000	1457
scan_ds_40µm	0,040	743	875	1274
scan_ds_45µm	0,045	661	777	1133
scan_ds_50µm	0,050	594	700	1020
scan_ds_55µm	0,055	540	636	927
scan_ds_60µm	0,060	495	583	850
scan_ds_65µm	0,065	457	538	784
scan_ds_70µm	0,070	425	500	728
scan_ds_75µm	0,075	396	466	680
scan_ds_80µm	0,080	372	437	637
scan_ds_85µm	0,085	350	412	600
scan_ds_90µm	0,090	330	389	566
scan_ds_95µm	0,095	313	368	537
scan_ds_100µm	0,100	297	350	510
embr.352_g	0,018247	1370	1705	1889
scan_ds_20µm	0,020	1250	1556	1723
scan_ds_25µm	0,025	1000	1244	1379
scan_ds_30µm	0,030	833	1037	1149
scan_ds_35µm	0,035	714	889	985
scan_ds_40µm	0,040	625	778	862
scan_ds_45µm	0,045	556	691	766
scan_ds_50µm	0,050	500	622	689
scan_ds_55µm	0,055	455	566	627
scan_ds_60µm	0,060	417	519	574
scan_ds_65µm	0,065	385	479	530
scan_ds_70µm	0,070	357	444	492
scan_ds_75µm	0,075	333	415	460
scan_ds_80µm	0,080	312	389	431
scan_ds_85µm	0,085	294	366	406
scan_ds_90µm	0,090	278	346	383
scan_ds_95µm	0,095	263	327	363
scan_ds_100µm	0,100	250	311	345
embr.98_g	0,007341	1194	1404	2771
scan_ds_10µm	0,010	877	1031	2034
scan_ds_20µm	0,020	438	515	1017
scan_ds_25µm	0,025	351	412	814
scan_ds_30µm	0,030	292	344	678
scan_ds_35µm	0,035	250	294	581
scan_ds_40µm	0,040	219	258	509
scan_ds_45µm	0,045	195	229	452
scan_ds_50µm	0,050	175	206	407
scan_ds_55µm	0,055	159	187	370
scan_ds_60µm	0,060	146	172	339
scan_ds_65µm	0,065	135	159	313
scan_ds_70µm	0,070	125	147	291
scan_ds_75µm	0,075	117	137	271
scan_ds_80µm	0,080	110	129	254
scan_ds_85µm	0,085	103	121	239
scan_ds_90µm	0,090	97	115	226
scan_ds_95µm	0,095	92	108	214
scan_ds_100µm	0,100	88	103	203

sujet	résolution (mm)	w	h	s
embr.373_g	0,018246	2624	2737	3965
scan_ds_20µm	0,020	2394	2497	3617
scan_ds_25µm	0,025	1915	1998	2894
scan_ds_30µm	0,030	1596	1665	2412
scan_ds_35µm	0,035	1368	1427	2067
scan_ds_40µm	0,040	1197	1248	1809
scan_ds_45µm	0,045	1064	1110	1608
scan_ds_50µm	0,050	958	999	1447
scan_ds_55µm	0,055	871	908	1315
scan_ds_60µm	0,060	798	832	1206
scan_ds_65µm	0,065	737	768	1113
scan_ds_70µm	0,070	684	713	1034
scan_ds_75µm	0,075	638	666	965
scan_ds_80µm	0,080	598	624	904
scan_ds_85µm	0,085	563	588	851
scan_ds_90µm	0,090	532	555	804
scan_ds_95µm	0,095	504	526	762
scan_ds_100µm	0,100	479	499	723
embr.355_d	0,01826	1492	1749	2266
scan_ds_20µm	0,020	1362	1597	2069
scan_ds_25µm	0,025	1090	1277	1655
scan_ds_30µm	0,030	908	1065	1379
scan_ds_35µm	0,035	778	912	1182
scan_ds_40µm	0,040	681	798	1034
scan_ds_45µm	0,045	605	710	919
scan_ds_50µm	0,050	545	639	828
scan_ds_55µm	0,055	495	581	752
scan_ds_60µm	0,060	454	532	690
scan_ds_65µm	0,065	419	491	637
scan_ds_70µm	0,070	389	456	591
scan_ds_75µm	0,075	363	426	552
scan_ds_80µm	0,080	341	399	517
scan_ds_85µm	0,085	321	376	487
scan_ds_90µm	0,090	303	355	460
scan_ds_95µm	0,095	287	336	436
scan_ds_100µm	0,100	272	319	414

Tableau 15 - Valeurs de w , h , s pour obtenir les images dégradées à la résolution imposée pour les 5 individus sélectionnés pour les tests du biais méthodologique de l'effet de la résolution.

Une fois ces images dégradées, les mêmes centres des VOI et les mêmes axes ont été utilisés, pour que seule la résolution soit testée sur les mesures. Nous avons testé l'effet de la résolution uniquement sur le VOI2. La segmentation a été effectuée comme s'il s'agissait de l'image d'origine sur chacune des nouvelles images obtenues après dégradation (Figure 48).

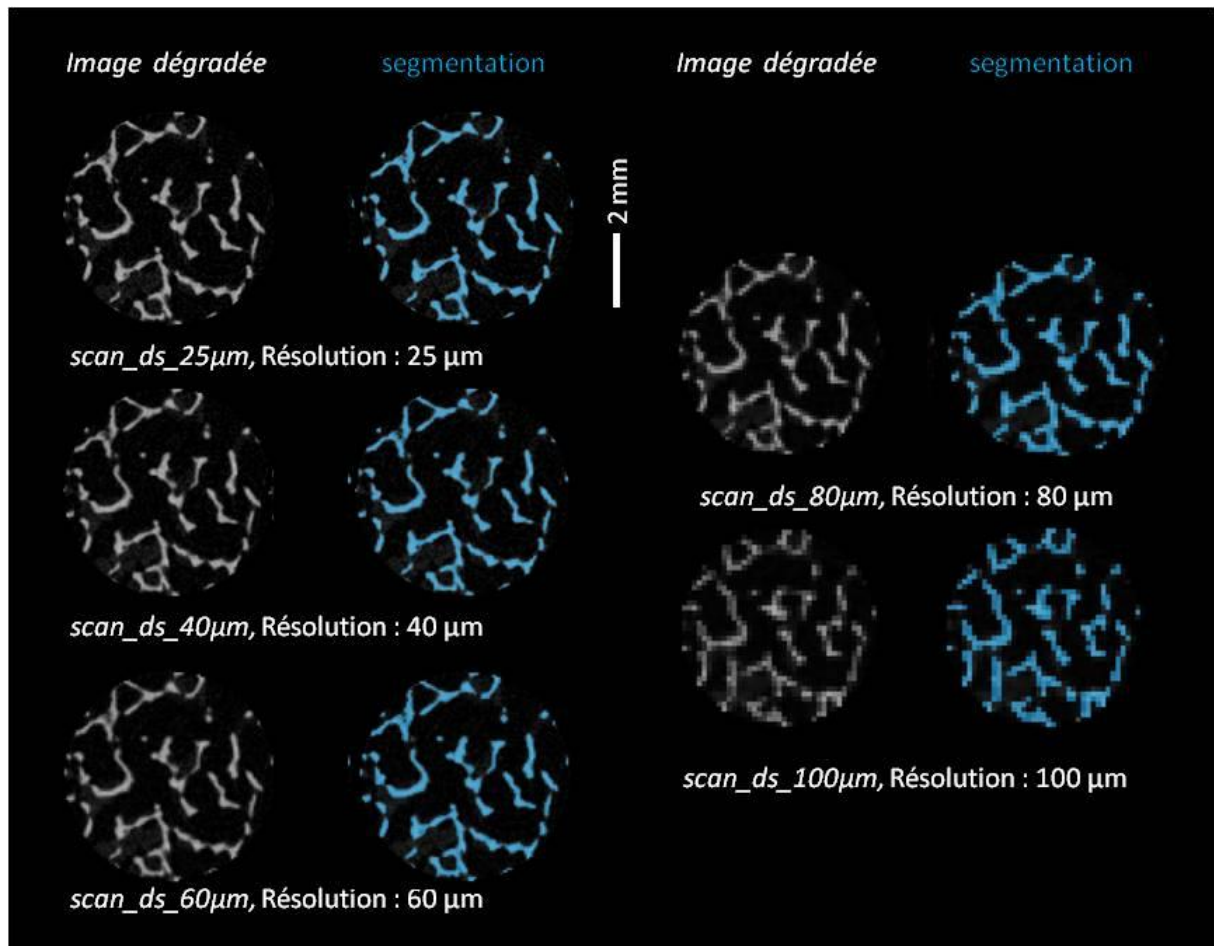


Figure 48 - Illustration de l'effet de la dégradation des images sur la segmentation (adaptée à l'image) sur la coupe centrale du VOI2 du sujet embr.355 (collection de Strasbourg).

9.3.5. Biais dus à la segmentation des images

Inhérent à l'image elle-même et au logiciel utilisé, ce biais a été évalué pour tester l'effet de la segmentation sur les VOI2 des 5 individus. En partant de la valeur de la segmentation d'origine adaptée à l'image soit en ajoutant soit en soustrayant de 500 en 500 valeurs de gris de 0 à 5 000.

10. CHOIX DES VARIABLES ANALYSEES

10.1. Pré requis bibliographiques

D'après la littérature, sept variables principales sont décrites pour caractériser la micro-architecture trabéculaire : le volume osseux trabéculaire (BV/TV), le nombre de trabécules (Tb.N, *trabecular Number*), l'épaisseur trabéculaire (Tb.Th, *Trabecular Thickness*), l'espacement trabéculaire (Tb.Sp, *Trabecular Separation*), la forme des trabécules (SMI, *Structure Model Index*), l'anisotropie (DA, *Degree of Anisotropy*) et la connectivité (*Connectivity*). Ces variables structurelles et organisationnelles ont été définies par et pour l'histomorphométrie (Parfitt *et al.* 1987 ; Dempster *et al.* 2013). Beaucoup d'autres variables existent dans ce domaine, notamment des variables dynamiques et cellulaires (Parfitt *et al.* 1987 ; Dempster *et al.* 2013), mais ne nous sont pas accessibles par la microtomodensitométrie. En effet, la qualité de l'os ne se juge pas seulement par sa micro-architecture mais également par le taux de remodelage, son degré de minéralisation et d'hétérogénéité, la taille des cristaux d'hydroxyapatite, la composition du collagène et des protéines non-collagéniques, la viabilité des ostéocytes et sa résistance mécanique. Même si la μ TDM a cet avantage de fournir des analyses non destructrices, l'aspect dynamique de la caractérisation osseuse ne peut être estimé ici (Chappard *et al.* 2008). À plus forte raison pour des ossements issus d'un contexte archéologique, où seule la phase minérale de l'os est conservée (la plupart du temps).

C'est une application directe des méthodes histomorphométriques (Whitehouse 1974 ; Parfitt *et al.* 1983) qui a été faite au début de l'utilisation de la μ TDM à des fins de caractérisation de la micro-architecture osseuse trabéculaire.

- Parfitt et collaborateurs (1983) énoncent qu'à partir de sections 2D (méthodes stéréologiques – à partir d'une grille superposée à la coupe histologique) les estimations de la fraction volumique de l'os trabéculaire (BV/TV) et le ratio surface trabéculaire sur volume trabéculaire (BS/BV) permettent le calcul de plusieurs autres variables structurelles qui, selon le modèle choisi, se calculent ainsi :

- Si l'on considère que les trabécules ont une forme de plaque (*Parallel Plate Model*)

$$Tb.Th = \frac{2}{(BS / BV)} \quad Tb.Sp = \left(\frac{1}{Tb.N} \right) - Tb.Th \quad Tb.N = \frac{BV / TV}{Tb.Th}$$

- Si l'on considère que les trabécules ont une forme de tube (*Cylinder Rod Model*)

$$Tb.Th = \frac{4}{(BS / BV)} \quad Tb.Sp = Tb.Th \times \left(\sqrt{\left(\frac{\pi}{4} \right) \times \left(\frac{TV}{BV} \right)} - 1 \right) \quad Tb.N = \frac{\sqrt{\left(\frac{4}{\pi} \right) \times \left(\frac{BV}{TV} \right)}}{Tb.Th}$$

- Whitehouse (1974) met en évidence par la méthode *Mean Intercept Length (MIL)* (i.e. relation entre la longueur des segments recoupant les structures osseuses et le nombre de structures recoupées par une grille apposée à la coupe) que l'anisotropie de la structure trabéculaire peut être représentée par une ellipse et le degré d'anisotropie est calculé par le ratio du grand axe sur le petit axe.

La μ TDM, non destructive, autorise des analyses tridimensionnelles de la structure osseuse. Quasi-simultanément à la validation des analyses 2D par μ TDM (Engelke *et al.* 1996 ; Uchiyama *et al.* 1997 ; Müller *et al.* 1998), des propositions de quantification 3D ont été faites d’abord en optimisant les techniques 2D aux trois dimensions de l’espace (*i.e.* répétitions et moyennes des résultats obtenus sur les sections tomодensitométriques dans les trois dimensions) (Feldkamp *et al.* 1989), puis en proposant des mesures directes de la structure en 3D sans passer par des estimations (Odgaard et Gundersen 1993 ; Hildebrand et Rüegsegger 1997b, 1997a). Le degré d’anisotropie passe de l’ellipse à l’ellipsoïde (Harrigan et Mann 1984).

Cependant, certaines variables restent estimées. Tb.N est calculée d’après Tb.Sp et Tb.Th

(Dempster *et al.* 2013) : $Tb.N = \frac{1}{Tb.Sp + Tb.Th}$ ou $Tb.N = \frac{BV/TV}{Tb.Th}$.

- Pour Odgaard et Gundersen (1993) la connectivité du réseau trabéculaire se définit comme le nombre de branches pouvant être coupées sans diviser le réseau en deux entités distinctes et correspond au nombre de trabécules moins une. La densité de connectivité s’exprime en nombre de trabécules par unité de volume.
- Hildebrand et Rüegsegger (1997a) proposent de mesurer directement Tb.Th et Tb.Sp pour s’affranchir d’un modèle de structure trabéculaire, en ajustant des sphères à l’intérieur du réseau ou du vide interstitiel et en calculant la moyenne des épaisseurs locales (diamètres).
- Hildebrand et Rüegsegger (1997b) proposent un indice structurel (*SMI, Structure Model Index*) permettant de classer la structure trabéculaire formée de plaques ($SMI = 0$) ou de cylindres ($SMI = 3$) (*plate-like et rod-like structure*).

$$SMI = 6 \times \frac{S' \times V}{S^2}$$

S est l’aire de la surface de l’objet ; S' , l’aire de la surface de l’objet après dilatation d’une épaisseur d’un voxel ; et V , le volume de l’objet initial.

L’analyse de la micro-architecture osseuse trabéculaire par l’imagerie microtomodensitométrique n’en est qu’à ses débuts mais pour le moment trop peu d’outils sont proposés pour mesurer directement les variables caractérisant la micro-architecture trabéculaire (Chappard *et al.* 2008). Les quelques outils cités ci-dessus sont ceux utilisés majoritairement dans les logiciels d’analyses (*e.g.* Microview®, CT_Analyzer®). Les travaux de Pothuaud et collaborateurs (Pothuaud *et al.* 2000 ; Pothuaud *et al.* 2002a ; Pothuaud *et al.* 2002b) offrent ainsi une alternative intéressante par l’approche topologique³⁸, trop peu exploitée jusqu’alors.

³⁸ Topologie : partie de la géométrie qui considère uniquement les relations de position (Aur.-Weil 1981), <http://www.cnrtl.fr/lexicographie/topologie> le 24-07-2014.

Nous nous proposons de redéfinir par une approche tridimensionnelle directe et globale l'analyse de la micro-architecture osseuse par microtomodensitométrie. Le but de cette redéfinition est d'obtenir des mesures directes de ces variables à partir de la structure 3D. Pour cela, les variables histomorphométriques classiques, Tb.N, Tb.Th, et la connectivité (Conn.D, *Connectivity Density*) doivent être revues sous un angle topologique. Enfin nous incluons dans les analyses une variable supplémentaire qui est la longueur trabéculaire³⁹ (Tb.Le, *Trabecular Length*). Le classique *Structure Model Index* et le degré d'anisotropie (très relié aux contraintes biomécaniques) ne seront pas analysés dans ce travail.

10.2. Développement de l'approche 3D

La mesure directement en 3D de ces variables nécessite, pour sept d'entre elles, une squelettisation des structures trabéculaires.

Seule **BV/TV** ne découle pas de cette étape. Cette variable correspond au ratio du volume osseux sur le volume du VOI (sphère) et est exprimé en pourcentage. TIVMI® le mesure selon la formule suivante :

$$BV/TV = \frac{n_b \times r^3}{\frac{4}{3}\pi \times R^3} = \frac{n_b \times r^3}{\frac{4}{3}\pi \times \left(\frac{w \times r}{2}\right)^3} = \frac{6 \times n_b}{\pi \times w^3} = \frac{6 \times n_b}{\pi \times n_c}$$

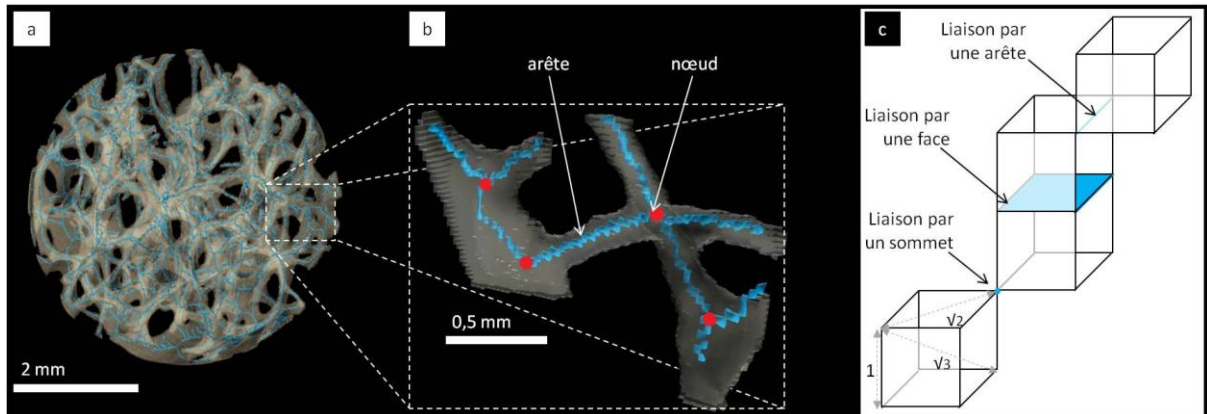
où n_b correspond au nombre de voxel blanc (segmentation de l'os) ; r , à la résolution ; R , au rayon de la sphère ; w , au nombre de voxel composant l'arête du cube dans lequel est incluse la sphère ; n_c , au nombre de voxel formant le cube.

Définie par Blum (1967), la squelettisation est un processus d'amincissement d'un réseau tubulaire connecté. Le réseau aminci obtenu est appelé squelette 3D. Plusieurs algorithmes de squelettisation sont disponibles dans la littérature. Le *sequential 3D curve-thinning algorithm* proposé par Palágyi et collaborateurs (2001) a été implémenté dans le logiciel TIVMI® pour permettre de mesurer le réseau trabéculaire⁴⁰. Le réseau trabéculaire est aminci dans toutes les directions de l'espace à une ligne centrale d'un voxel d'épaisseur. Ce squelette obtenu permet de conserver la topologie de l'objet original (Figure 49a, b). En effet, la suppression d'un voxel formant le squelette engendrerait un changement de la topologie, une rupture du réseau trabéculaire. Le

³⁹ Les abréviations des variables restent en accord avec la nomenclature histomorphométrique de Parfitt *et al.* 1987, mise à jour par Dempster *et al.* 2013.

⁴⁰ Dans le cadre d'un projet de fin d'étude de Master 2 informatique de l'Université de Bordeaux, Jérôme Bouzillard a développé une application optimisant cet algorithme (considéré comme le plus pertinent après revue de la littérature spécialisée) à nos images. Romain Leguay (thèse LaBRI) a ensuite implémenté cette application sous forme de plug-in dans le logiciel TIVMI®.

squelette 3D étant une simplification du réseau originel reste une image 3D. Chaque voxel constituant le squelette peut être lié à d'autres voxels par une face, une arête ou un sommet (Figure 49c).



Biologiquement, l'adjectif trabéculaire « qualifie une structure constituée de faisceaux anastomosés de manière irrégulière, constituant la trame de soutien d'un organe » (Berthet 2006). Topologiquement, l'os trabéculaire est un réseau multiconnexe (plusieurs chemins sont possibles pour relier deux nœuds) de nœuds et d'arêtes (Odgaard et Gundersen 1993). Les arêtes constituent la définition topologique des trabécules osseuses (Figure 49b).

D'après ce squelette, un graphe est calculé. Les valeurs des différentes variables sont extraites du graphe. Il permet d'identifier des arêtes et des nœuds. Un nœud de jonction est défini comme la connexion de trois arêtes au minimum (représente donc les jonctions trabéculaires) ; un nœud terminal n'est relié qu'à une arête ; une arête relie deux nœuds. Les voxels constituant le squelette sont classés en trois groupes dans le graphe : point terminal (*Endpoint*, fin d'une branche, l'arête est connectée à un seul nœud), point d'arête (*edge point*, voxel ayant strictement deux voisins) et point nœud (*node point*, voxel ayant au moins trois voisins).

Les variations topographiques d'épaisseur trabéculaire peuvent entraîner la création sur le squelette et dans le graphe, des branches artefacts. Ces dernières ne sont reliées au réseau que par un unique nœud de jonction, et sont systématiquement éliminées des mesures si elles ont une longueur inférieure ou égale à 5 voxels de longs, soit inférieure à la longueur de la somme des diagonales de deux voxels en contact par leurs sommets. De même, il se peut qu'au moment de la squelettisation des boucles se forment, c'est-à-dire qu'une arête va avoir le même nœud comme nœud de début et nœud de fin. Ces arêtes sont systématiquement éliminées du graphe. Enfin, il est

également possible que de très courtes arêtes se forment au nœud du réseau trabéculaire un peu épais. Ces petites arêtes correspondent dans la réalité à des nœuds. Elles sont donc transformées en nœud. A chaque étape de nettoyage du squelette, le graphe est recalculé.

Tb.Le correspond à la longueur moyenne des trabécules donc à la longueur moyenne des arêtes du graphe. Elle est mesurée pendant sa construction. Elle s'exprime en mm, et est accompagnée d'une valeur minimale, d'une valeur maximale et d'un écart type. L'agencement de chaque voxel, ajouté à une arête, par rapport aux autres voxels (lié par une face, une arête ou un sommet) conditionne la valeur ajoutée à la longueur totale de l'arête ($r, r\sqrt{2}, r\sqrt{3}$).

$$Tb.Le = a \times r + b \times r\sqrt{2} + c \times r\sqrt{3}$$

où r correspond à la résolution ; a, b et c correspondent aux nombres de voxels dont la longueur unitaire sera égale à $r, r\sqrt{2}, r\sqrt{3}$, selon leur voisinage.

Tb.N correspond au nombre d'arêtes constituant le graphe. Il s'agit d'un simple décompte de ces dernières. Il est rapporté au volume de la zone d'intérêt et s'exprime donc en mm^{-3} .

Conn.D correspond au nombre moyen d'arêtes par nœud. Plus ce nombre est important plus la structure trabéculaire est connectée. Le graphe permet de créer un histogramme de la distribution des arêtes par nœud d'après lequel sont calculés moyenne et écart type. Elle s'exprime sans unité.

Tb.Th correspond à l'épaisseur trabéculaire moyenne et a nécessité l'implémentation d'un deuxième algorithme. Pour chaque trabécule osseuse, six sondes sont envoyées à partir des voxels du squelette dans les six directions de l'espace ($-x, +x, -y, +y, -z$ et $+z$, cf. Figure 50a). Les sondes produisant les distances les plus grandes sont éliminées, elles ne sont pas transversales à l'axe de la trabécule. Les sondes opposées restantes (e.g. $-x, +x$ et $-y, +y$) additionnées donnent deux diamètres ; leur moyenne donne l'épaisseur trabéculaire en ce point (Figure 50b). Pour chaque trabécule du volume d'intérêt, cette opération est répétée trois fois, à partir des voxels se situant au quart, à la moitié et à trois quarts de la longueur trabéculaire (Figure 50b). Il est ainsi possible de calculer une épaisseur moyenne pour chaque trabécule, à partir de laquelle est obtenue Tb.Th qui est donc l'épaisseur trabéculaire moyenne dans le VOI. Tb.Th s'exprime en mm ou en μm et est accompagnée de son écart type.

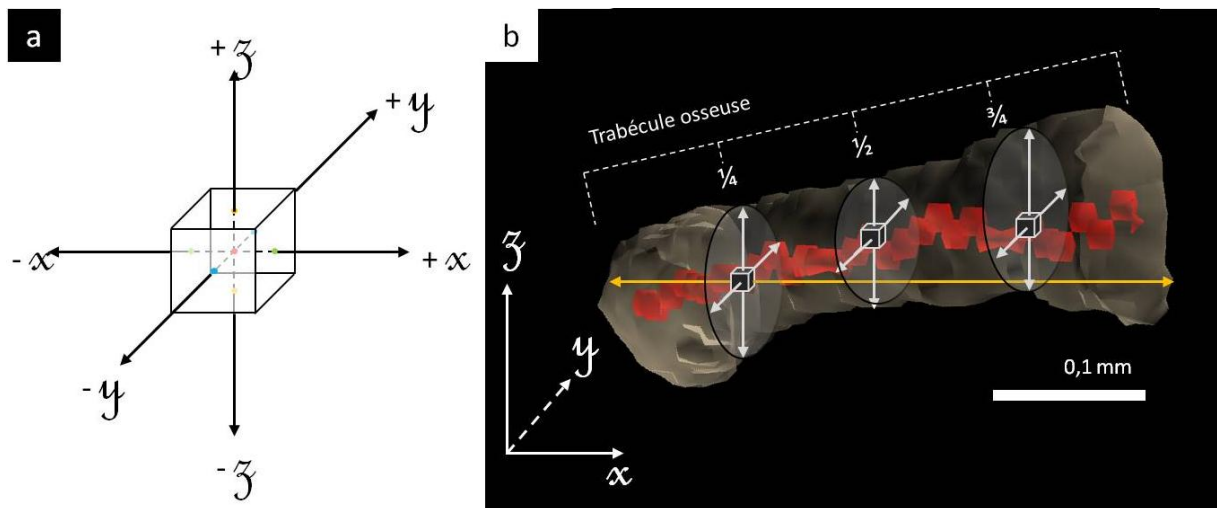


Figure 50 - Principe de la mesure de Tb.Th au sein d'une trabécule osseuse : (a) représentation des six sondes envoyées depuis un voxel, (b) application au sein d'une trabécule osseuse (les sondes jaunes sont celles éliminées lors du calcul).

11. ANALYSE DES DONNEES

11.1. Aspects méthodologiques

11.1.1. Erreurs intra- et inter-observateurs : positionnement des repères et influences sur les résultats

L'analyse des erreurs intra- et inter-observateurs permet de juger de la répétabilité et de la reproductibilité d'un protocole.

Etant donné que la construction des VOI est dépendante du placement et de la construction des trois points $a1$, $a2$ et $a3$, il paraît nécessaire de statuer sur le fait que ces points soient toujours identifiés au même endroit. Pour répondre à ce questionnement, une analyse de l'inertie des nuages de points formés par les dix répétitions du protocole a été faite en contexte intra- et inter-observateur. L'inertie correspond à la moyenne des carrés des distances entre chaque point et le centroïde (centre de gravité) du nuage de point.

Son analyse permet de donner une idée de la distribution de ces points et de leur écartement. L'analyse de l'inertie est également accompagnée d'une analyse du coefficient de variation (Saporta 2011) de la longueur des deux segments $a1a2$ et $a2a3$, ainsi que de l'angle qu'ils forment, nommé, ici, angle $a123$. Le coefficient de variation correspond au rapport de l'écart-type sur moyenne. Les analyses d'inertie et de coefficient de variations permettent de donner des indications quant à l'influence brute du protocole. De plus pour chacune des séries de répétitions et pour chaque variable découlant du positionnement des points (angle $a123$, longueur de $a1a2$ et

longueur de $a2a3$) un test t de Student pour des échantillons appariés permet de comparer deux à deux les répétitions et de donner une significativité statistique aux différences observées entre deux répétitions. La normalité de la distribution des variables analysées a été vérifiée avec un test W de Shapiro-Wilk.

Les variations éventuellement relevées lors des analyses du protocole de sélection pourraient avoir une influence sur les résultats des mesures de la micro-architecture osseuse trabéculaire. Les différentes répétitions du protocole ont permis d'extraire pour chacune, les quatre volumes d'intérêt. Une analyse du coefficient de variation pour chaque variable micro-architecturale mesurée en contexte intra- et inter-observateur a été faite. De plus, nous avons utilisé des tests t de Student pour des échantillons appariés afin de juger de la significativité statistique des différences observées entre les répétitions d'un même observateur et entre les deux observateurs. La normalité de la distribution des variables analysées a été vérifiée avec un test W de Shapiro-Wilk.

11.1.2. Influence des biais

Quatre biais majeurs peuvent avoir une influence sur les résultats : la position et la taille du VOI mais aussi la résolution et la segmentation de l'image. Il s'agit là, de comprendre l'influence de ces divers biais sur les mesures de la micro-architecture osseuse trabéculaire. Et donc de vérifier s'il existe une relation (linéaire ou non) entre les mesures effectuées et des variations calibrées de taille, de position, de résolution et de segmentation.

Pour cela, un coefficient de corrélation de Pearson (relation linéaire entre une variable explicative et une variable à expliquer) a été calculé pour chaque variable. Il s'exprime entre -1 et +1. S'il est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre les deux variables ; s'il est proche de -1, la relation est linéaire et les variables évoluent en sens inverse ; s'il est proche de +1, la relation est linéaire et les variables évoluent dans le même sens. Le coefficient de corrélation est significativement non nul si $p < 0,05$. Le coefficient de corrélation de Spearman permet de détecter une relation non linéaire entre ces deux variables. Il s'exprime entre -1 et 1, plus il est proche de 1 (en valeur absolue) et plus la relation entre les deux est attestée. La corrélation est significative si $p < 0,05$. En plus de vouloir reconnaître la relation existante entre les différents biais sur les mesures, nous avons voulu savoir dans quelle mesure ces biais agissaient sur les résultats produits pour les volumes d'intérêt en utilisant notre protocole de sélection. Pour cela nous avons calculé un ratio entre la valeur de référence (application du protocole) et les différentes valeurs obtenues en testant les biais, un à un. Si ce ratio est compris dans l'intervalle $[0,95 - 1,05]$ alors nous estimons que la différence entre les deux valeurs mesurées est négligeable puisque n'excédant pas le seuil de 5%.

11.2. Caractérisation de la variabilité normale

Pour chaque variable mesurée, trois facteurs de variabilité biologique vont être analysés : l'influence de la latéralité (gauche-droite), l'influence de l'âge et l'influence du sexe.

11.2.1. Dépendance de la latéralité

Des tests de Wilcoxon (test non paramétriques – distribution ne suivant pas une loi normale – pour échantillons appariés) ont été effectués afin de comparer les différences entre côté gauche et côté droit. Ces tests sont accompagnés du calcul d'une déviation relative globale (moyenne des valeurs absolues des différences entre gauche et droite divisée par la moyenne de l'ensemble des mesures gauches et droites) permet de quantifier une différence moyenne globale entre les deux côtés mesurés. Enfin un coefficient de corrélation de Pearson a également été calculé pour juger l'influence d'un côté par rapport à l'autre.

11.2.2. Dépendance de l'âge

La dépendance à l'âge est analysée en premier lieu par des régressions afin de comprendre l'évolution de la variable en fonction de l'âge des individus sur les quatre volumes d'intérêt. Chaque régression effectuée s'accompagne d'un coefficient de corrélation de Pearson (relation linéaire) ou de Spearman (relation non linéaire) afin de juger de l'importance et de la valeur statistique de cette régression. Une analyse par groupe a également été faite. La croissance a été divisée en trois groupes : la petite enfance, l'enfance et l'adolescence. Des tests statistiques pour des échantillons indépendants (*t* de Student dans le cas d'une distribution normale des valeurs, ou test U de Mann-Whitney dans le cas d'une non normalité des distributions ou de très petits échantillons) ont été faits pour juger la significativité statistique des différences observées entre les différentes phases la croissance et entre les volumes d'intérêts.

11.2.3. Dépendance du sexe

Des tests statistiques pour des échantillons indépendants (*t* de Student dans le cas d'une distribution normale des valeurs, ou test U de Mann-Whitney dans le cas d'une non normalité des distributions ou de très petits échantillons) ont été faits pour juger la significativité statistique des

différences observées entre les sexes et entre les volumes d'intérêts ainsi qu'entre les périodes d'âge pour les différents sexes.

11.3. Caractérisation d'une variabilité pathologique

Chaque cas pathologique étudié dans ce travail est comparé à la variabilité normale de l'échantillon le plus adapté. Autrement dit, pour les individus dont l'âge a été estimé, la totalité de l'intervalle d'estimation doit être compris dans l'intervalle des âges représentés par les individus du sous-échantillon. Malheureusement, les différentes pathologies étant représentées par un unique individu en général, seules une comparaison à la distribution normale et des statistiques descriptives, et cela variable par variable, peuvent être envisagées ici.

CHAPITRE 4

RESULTATS

CHAPITRE 4 – RESULTATS

12. ASPECTS METHODOLOGIQUES

12.1. Erreurs intra-observateur : positionnement des repères et influence sur les résultats

12.1.1. Positionnement des repères

Les variations les plus grandes dans le positionnement des points sont observées pour le point *a1*, qui selon les individus, s'éloigne de son centroïde, de 0,07 mm à 0,52 mm. Cette distance est plus réduite pour les points *a2* et *a3* qui, selon les individus, s'éloignent respectivement leur centroïde, de 0,04 mm à 0,20 mm et de 0,04 mm à 0,12 mm (Tableau 16).

Tableau 16 - Inertie des points *a1*, *a2* et *a3* positionnés lors des dix répétitions intra-observateur du protocole de sélection des VOI (*n* : nombre de répétitions, les valeurs sont exprimées en mm).

Sujet	<i>n</i>	Inertie		
		<i>a1</i>	<i>a2</i>	<i>a3</i>
embr.98g	10	0,52	0,04	0,04
embr.352g	10	0,04	0,15	0,09
embr.355d	10	0,12	0,14	0,07
embr.354g	10	0,07	0,09	0,07
embr.373g	10	0,36	0,20	0,12

Les coefficients de variation, pour l'angle formé par ces trois points et la longueur des segments sur lesquels s'appuie la sélection des VOI, sont très faibles et tous inférieurs à 0,012 ; soit, en moyenne, moins de 1,2 % d'écart entre les mesures (Tableau 17).

Tableau 17 - Coefficients de variation des mesures issues du positionnement ou de la construction des points *a1*, *a2* et *a3* lors des dix répétitions intra-observateur du protocole de sélection des VOI (*n* : nombre de répétitions, *m* : moyenne, σ : écart-type, *cv* : coefficient de variation ; *m* et σ sont exprimés en degré pour l'angle et en mm pour *a1a2* et *a2a3* ; *cv* est exprimé sans unité).

Sujet	<i>n</i>	Angle <i>a123</i>			<i>a1a2</i>			<i>a2a3</i>		
		<i>m</i>	σ	<i>cv</i>	<i>m</i>	σ	<i>cv</i>	<i>m</i>	σ	<i>cv</i>
embr.98g	10	149,17	0,84	0,0056	2,37	0,01	0,0050	5,56	0,00	0,0001
embr.352g	10	146,62	0,76	0,0052	10,90	0,09	0,0085	15,87	0,04	0,0027
embr.355d	10	152,55	0,99	0,0065	11,51	0,13	0,0117	19,01	0,01	0,0006
embr.354g	10	153,51	0,46	0,0030	16,31	0,06	0,0036	24,82	0,02	0,0007
embr.373g	10	151,40	0,48	0,0032	19,15	0,12	0,0063	32,66	0,02	0,0005

Si l'on compare deux à deux les séries de répétitions pour chaque variable, en appliquant un test *t* de Student pour échantillons appariés, aucune différence statistiquement significative n'est relevée pour la quasi-totalité des tests effectués. L'erreur moyenne entre deux observations pour l'angle est égale à 0,72°, les variations de longueurs sont en moyenne égales à 0,14 mm pour *a1a2* et 0,022 mm pour *a2a3* (Tableau 18). Ceci vient corroborer les coefficients de variation très faibles et indique que, d'une série de répétition à une autre, le protocole est conduit de la même façon.

Tableau 18 - Significativité statistique de la différence de mesure entre deux répétitions du protocole par variable (*n* : nombre de différences effectuées, *m* : moyenne de ces différences (en degré pour l'angle et en mm pour les longueurs), *σ* : écart-type (en degré pour l'angle et en mm pour les longueurs), *p* n.s. : nombre de tests effectués non significatifs, *p* < 0,05 : nombre de tests effectués statistiquement significatifs).

	<i>n</i>	Différence entre répétition x et y		Nombre de tests statistiques effectués	
		<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>p</i> n.s.	<i>p</i> < 0,05
angle <i>a123</i>	225	0,72	0,67	42	3
<i>a1a2</i>	225	0,14	0,14	45	0
<i>a2a3</i>	225	0,022	0,024	45	0

Un même observateur, en respectant le protocole de sélection des VOI, construit un repère strictement équivalent d'une répétition à une autre (Figure 51).

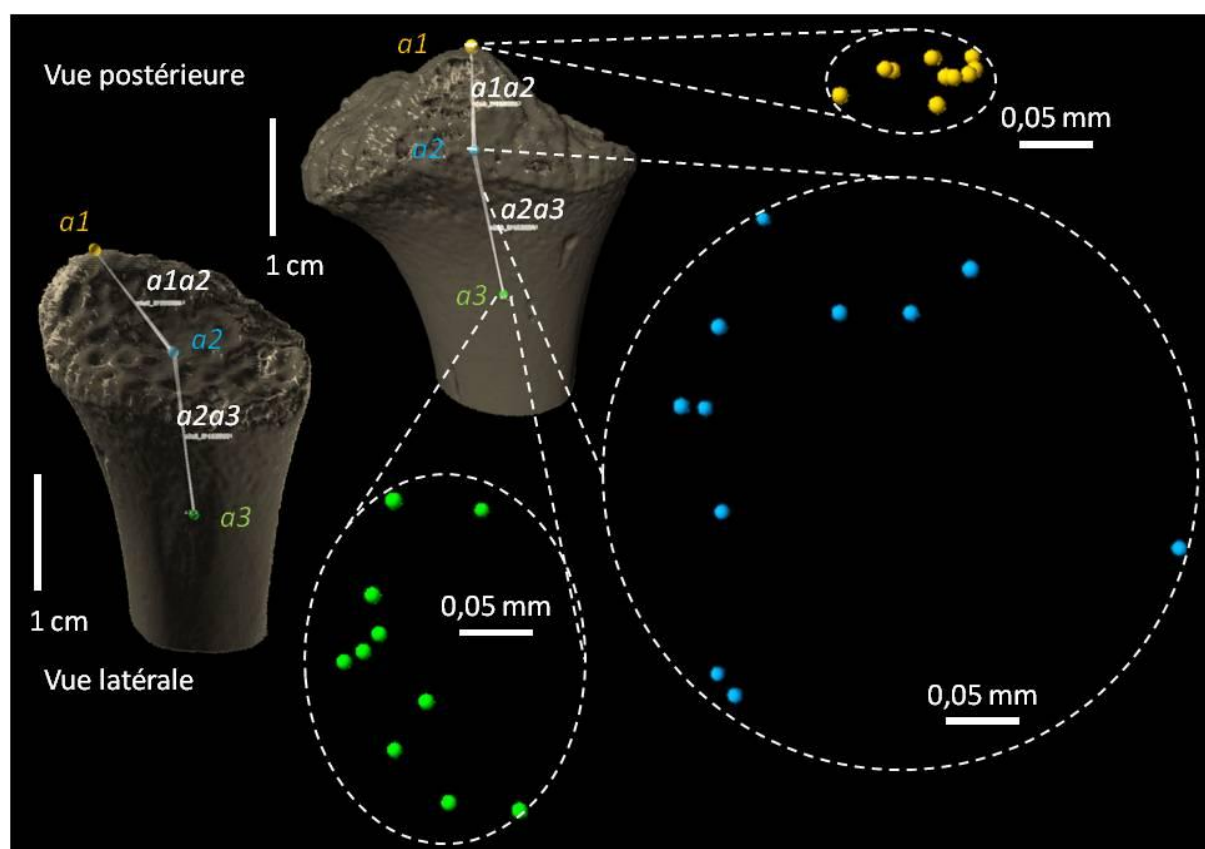


Figure 51 - Erreurs intra-observateur : distribution des points *a1*, *a2* et *a3* répétés dix fois sur le sujet embr.352_g (sur les deux vues proposées les dix répétitions sont affichées, les points et les segments se confondent quasi-parfaitement).

12.1.2. Influence sur les résultats

Les dix séries de répétitions intra-observateur effectuées sur ces cinq individus produisent des coefficients de variation très faibles lors de la mesure des différentes variables BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D. Quelle que soit la zone d'intérêt choisie, pour BV/TV, les coefficients de variation s'inscrivent dans un intervalle de 0,004 à 0,025, représentant une variation de 0,4 à 2,5 % de la variable mesurée (Tableau 18). Pour Tb.Le, ces coefficients prennent des valeurs allant de 0,004 à 0,021, soit une variation de 0,4 à 2,1 % de la variable mesurée (Tableau 19). Pour Tb.Th les valeurs sont comprises entre 0,002 et 0,010, soit une variation de 0,2 à 1 % de la variable mesurée (Tableau 19). Cependant pour cette variable, le coefficient de variation pour le VOI2 de l'individu embr.373 est égal à 0,15 (15% de variation) ; il s'explique par une unique valeur aberrante dans la série de mesure. Pour Tb.N, les coefficients de variation sont compris entre 0,006 et 0,066, soit une variation de 0,6 à 6,6 % de la variable mesurée (la valeur la plus élevée est celle du VOI2 de embr.373). Enfin pour Conn.D, les coefficients de variation prennent des valeurs comprises entre 0,002 et 0,011, soit une variation de 0,2 à 1,1 % de la variable mesurée (Tableau 19). Globalement, pour l'ensemble des individus testés, pour les quatre VOI analysés et pour l'ensemble des variables mesurées, les variations de mesures sont inférieures à 5 %.

Lorsque l'on compare deux à deux chaque série de répétitions, en appliquant le test statistique adéquat pour des échantillons appariés, très peu de différences statistiquement significatives sont relevées. Et cela quelle que soit la variable mesurée. Il n'y a donc jamais de sur- ou sous-estimation systématique entre deux séries de mesures (Tableau 20). Selon le VOI considéré l'erreur moyenne globale entre deux répétitions de mesure est comprise entre 0,07 et 0,17 % pour BV/TV, entre 0,003 et 0,004 mm pour Tb.Le, entre 0,0005 et 0,0027 mm pour Tb.Th, entre 1,0 et 20,1 mm⁻³ pour Tb.N et entre 0,021 et 0,028 pour Conn.D (Tableau 20).

Tableau 19 - Coefficients de variation des différentes variables mesurées (BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D) lors des dix répétitions intra-observateurs du protocole de sélection des VOI (n : nombre de répétitions, m : moyenne, σ : écart-type, cv : coefficient de variation ; m et σ sont exprimés dans l'unité de la variable, cv est exprimé sans unité).

Sujet	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
		<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>	<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>	<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>	<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>
BV/TV (%)													
embr.98g	10	36,70	0,189	0,005	25,96	0,293	0,011	22,82	0,560	0,025	25,95	0,180	0,007
embr.352g	10	16,68	0,088	0,005	11,44	0,133	0,012	10,08	0,084	0,008	7,47	0,033	0,004
embr355d	10	27,20	0,161	0,006	4,12	0,022	0,005	2,65	0,036	0,014	0,65	0,016	0,025
embr.354g	10	12,44	0,076	0,006	13,54	0,081	0,006	12,12	0,064	0,005	10,35	0,039	0,004
embr.373g	10	9,90	0,200	0,020	9,06	0,093	0,010	10,01	0,100	0,010	7,52	0,047	0,006
Tb.Le (mm)													
embr.98g	10	0,133	0,003	0,0190	0,140	0,002	0,015	0,139	0,003	0,021	0,138	0,002	0,013
embr.352g	10	0,344	0,005	0,0140	0,373	0,007	0,019	0,377	0,004	0,010	0,392	0,006	0,014
embr354g	10	0,378	0,002	0,0046	0,483	0,004	0,008	0,462	0,004	0,009	0,405	0,005	0,012
embr.355d	10	0,338	0,002	0,0046	0,343	0,003	0,009	0,344	0,005	0,014	0,364	0,003	0,009
embr.373g	10	0,369	0,002	0,0063	0,364	0,004	0,010	0,361	0,002	0,005	0,365	0,002	0,004
Tb.Th (mm)													
embr.98g	10	0,0298	0,0002	0,0055	0,0454	0,0003	0,007	0,0598	0,0003	0,004	0,0706	0,0007	0,010
embr.352g	10	0,0898	0,0005	0,0056	0,0916	0,0007	0,008	0,0920	0,0003	0,004	0,0772	0,0004	0,005
embr354g	10	0,1002	0,0004	0,0040	0,0914	0,0002	0,002	0,0808	0,0004	0,005	0,0664	0,0003	0,005
embr.355d	10	0,1251	0,0004	0,0029	0,1072	0,0004	0,004	0,1097	0,0004	0,004	0,1040	0,0002	0,002
embr.373g	10	0,1026	0,0007	0,0065	0,1136	0,0170	0,150	0,1135	0,0007	0,006	0,1165	0,0005	0,004
Tb.N (mm ⁻³)													
embr.98g	10	3077,8	83,8	0,0272	817,5	20,1	0,025	431,7	3,6	0,008	363,6	5,1	0,014
embr.352g	10	40,4	0,5	0,0113	22,7	0,3	0,013	19,3	0,2	0,013	17,4	0,2	0,014
embr354g	10	20,8	0,2	0,0083	5,3	0,0	0,009	4,2	0,1	0,017	1,9	0,0	0,018
embr.355d	10	48,7	0,4	0,0072	23,5	0,1	0,006	20,1	0,2	0,011	16,7	0,2	0,013
embr.373g	10	21,6	0,8	0,0351	14,2	0,9	0,066	14,2	0,1	0,006	10,3	0,1	0,010
Conn.D (sans unité)													
embr.98g	10	4,127	0,036	0,009	3,744	0,027	0,007	3,745	0,031	0,008	3,779	0,040	0,011
embr.352g	10	3,554	0,007	0,002	3,472	0,028	0,008	3,467	0,020	0,006	3,369	0,020	0,006
embr354g	10	3,535	0,016	0,005	3,400	0,012	0,004	3,465	0,019	0,005	3,410	0,021	0,006
embr.355d	10	3,689	0,012	0,003	3,679	0,020	0,006	3,768	0,031	0,008	3,630	0,029	0,008
embr.373g	10	3,550	0,017	0,005	3,607	0,014	0,004	3,674	0,014	0,004	3,741	0,015	0,004

Tableau 20 - Significativité statistique de la différence de mesure de BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D entre deux répétitions du protocole (n : nombre de différences effectuées, m : moyenne de ces différences, σ : écart-type, p n.s. : nombre de tests effectués non significatifs, $p < 0,05$: nombre de tests effectués statistiquement significatifs).

n		Différence entre répétition x et y		Nombre de tests statistiques effectués	
		m	σ	p n.s.	$p < 0,05$
BV/TV					
VOI1	225	0,168	0,134	45	0
VOI2	225	0,141	0,167	42	3
VOI3	225	0,176	0,322	44	1
VOI4	225	0,071	0,100	43	2
Tb.Le (mm)					
VOI1	225	0,003	0,003	43	2
VOI2	225	0,004	0,004	42	3
VOI3	225	0,004	0,003	43	2
VOI4	225	0,004	0,004	43	2
Tb.Th (mm)					
VOI1	225	0,0005	0,0004	40	5
VOI2	225	0,0027	0,0104	44	1
VOI3	225	0,0005	0,0004	43	2
VOI4	225	0,0005	0,0004	41	4
Tb.N (mm⁻³)					
VOI1	225	20,1	49,2	44	1
VOI2	225	4,9	11,8	43	2
VOI3	225	1,0	2,1	44	1
VOI4	225	1,3	3,0	42	3
Conn.D (sans unité)					
VOI1	225	0,021	0,020	43	2
VOI2	225	0,023	0,019	42	3
VOI3	225	0,026	0,022	41	4
VOI4	225	0,028	0,024	41	4

12.2. Erreurs inter-observateurs : positionnement des repères et influence sur les résultats

12.2.1. Positionnement des repères

Les variations les plus grandes dans le positionnement des points sont observées pour le point $a1$, qui selon les individus, s'éloigne de son centroïde de 0,03 mm à 0,41 mm. Cette distance est plus réduite pour les points $a2$ et $a3$, qui, au plus, s'éloignent respectivement de leur centroïde de 0,27 mm et 0,12 mm (Tableau 21).

De plus, aucune différence statistiquement significative n'est révélée, par un test *t* pour échantillons appariés, entre les inerties des points placés par les deux observateurs. Les deux observateurs opèrent donc avec un degré de précision similaire.

Tableau 21 - Inertie des points *a1*, *a2* et *a3* positionnés lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI (*n* : nombre de répétitions, les valeurs sont exprimées en mm, *concerne les inerties plus grandes que celles calculées dans le contexte intra-observateur).

Sujet	<i>n</i>	Inertie		
		<i>a1</i>	<i>a2</i>	<i>a3</i>
embr.98g	10	0,41	0,27*	0,06*
embr.352g	10	0,26*	0,18*	0,12*
embr355d	10	0,05	0,14	0,09*
embr.354g	10	0,03	0,13*	0,12
embr.373g	10	0,39*	0,23*	0,11

Les coefficients de variation, pour l'angle formé par ces trois points et la longueur des segments sur lesquels s'appuie la sélection des VOI, sont très faibles et tous inférieurs à 0,014 ; soit moins de 1,4 % d'écart entre les mesures. La plupart des coefficients de variation sont plus grands que ceux relevés dans le contexte intra-observateur (Tableau 22).

Tableau 22 - Coefficients de variation des mesures issues du positionnement ou de la construction des points *a1*, *a2* et *a3* lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI (*n* : nombre de répétitions, *m* : moyenne, *σ* : écart-type, *cv* : coefficient de variation ; *m* et *σ* sont exprimés en degré pour l'angle et en mm pour *a1a2* et *a2a3* ; *cv* est exprimé sans unité, * signale que *cv* est plus grand que pour l'observation intra-observateur).

Sujet	<i>n</i>	Angle <i>a123</i>			*	<i>a1a2</i>			*	<i>a2a3</i>			*
		<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>		<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>		<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>cv</i>	
embr.98g	10	150,00	1,19	0,0080	*	2,38	0,03	0,0123	*	5,57	0,01	0,0026	*
embr.352g	10	146,87	1,54	0,0105	*	10,87	0,15	0,0140	*	15,87	0,03	0,0019	
embr355d	10	153,03	0,72	0,0047		11,53	0,09	0,0074		19,00	0,02	0,0010	*
embr.354g	10	153,49	0,40	0,0026		16,17	0,11	0,0065	*	24,81	0,02	0,0007	
embr.373g	10	151,37	1,01	0,0067	*	19,15	0,18	0,0096	*	32,66	0,02	0,0006	*

Si l'on compare deux à deux chaque série de répétitions, par variable, en appliquant un test *t* de Student pour échantillons appariés, aucune différence statistiquement significative n'est relevée pour la quasi-totalité des tests effectués. L'erreur moyenne entre deux observations pour l'angle est égale à 0,81°, les variations de longueurs sont en moyenne égales à 0,26 mm pour *a1a2* et 0,024 mm pour *a2a3* (Tableau 23).

Tableau 23 - Significativité statistique de la différence de mesure par variable entre deux répétitions du protocole (n : nombre de différences effectuées, m : moyenne de ces différences (en degré pour l'angle et en mm pour les longueurs), σ : écart-type (en degré pour l'angle et en mm pour les longueurs), p n.s. : nombre de tests effectués non significatifs, $p < 0,05$: nombre de tests effectués statistiquement significatifs).

	n	Différence entre répétition x et y		Significativité de la différence	
		m	σ	p n.s.	$p < 0,05$
angle a_{123}	500	0,81	0,71	97	3
a_{1a2}	500	0,26	0,63	96	4
a_{2a3}	500	0,024	0,022	97	3

Pour un même individu, lorsque les répétitions intra- et inter-observateurs sont affichées en même temps (Figure 52), à une très petite échelle, il semble que les points construits par le second observateur sont plus dispersés que ceux construits par le premier. Cependant, à l'échelle de l'os, les répétitions des deux observateurs montrent que les points a_1 , a_2 , a_3 et les segments a_{1a2} et a_{2a3} se confondent quasi-parfaitement.

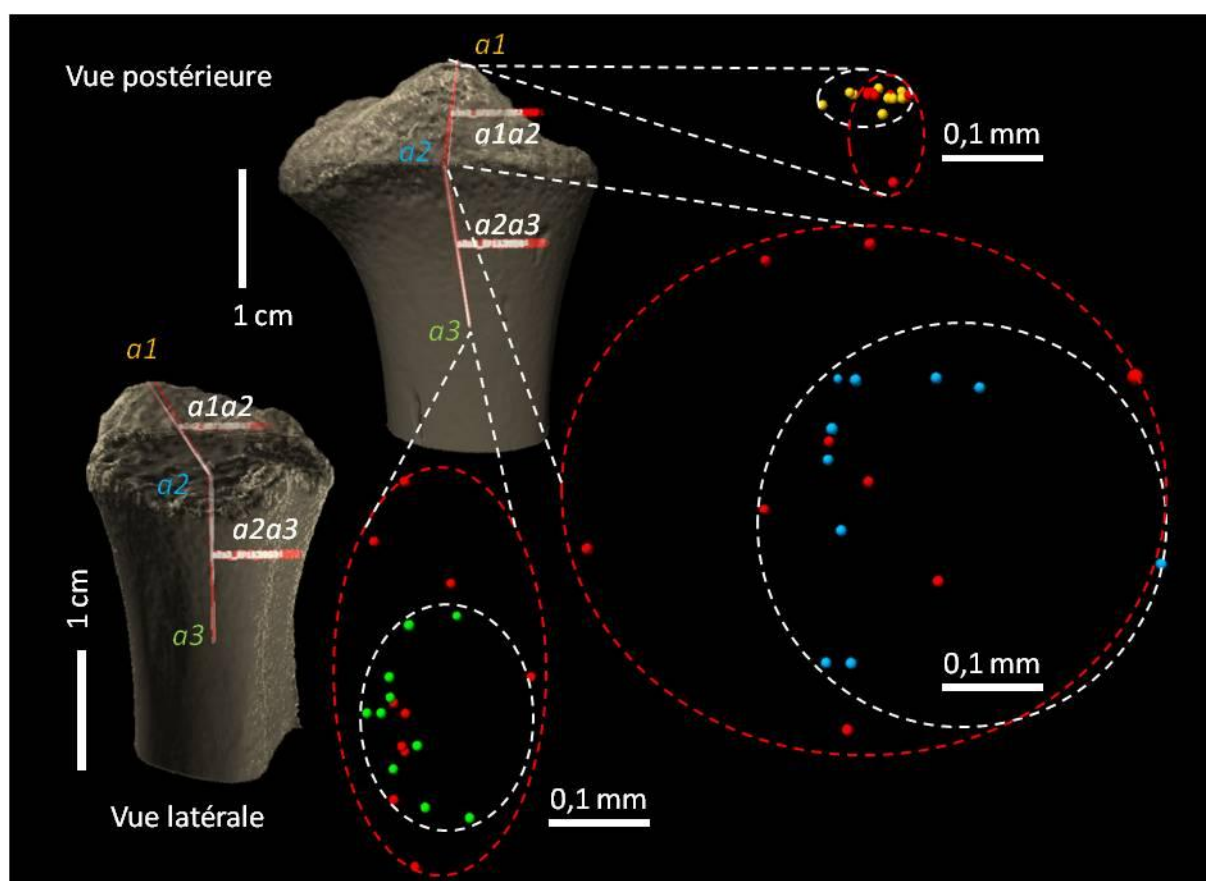


Figure 52 - Erreurs inter-observateurs : distribution des points a_1 , a_2 et a_3 répétés dix fois (sur les deux vues proposées les dix répétitions sont affichées, les points et les segments produits lors des répétitions effectuées par le deuxième observateur se confondent quasi-parfaitement avec ceux produits lors des répétitions effectuées par le premier observateur).

12.2.2. Influence sur les résultats

La série de dix répétitions, effectuée par le deuxième observateur dans le cadre de l'évaluation de l'erreur inter-observateurs, montre que sur les cinq individus mesurés, les coefficients de variation des différentes variables sont très faibles et sont, pour la plupart, légèrement supérieurs à ceux relevés pour la série de répétitions effectuée par le premier observateur. Quelle que soit la zone d'intérêt choisie, les coefficients de variation s'inscrivent dans une fourchette allant de 0,004 à 0,054, soit une variation de 0,4 à 5,4% de la valeur mesurée pour BV/TV, de 0,002 à 0,026, soit une variation de 0,2 à 2,6 % de la valeur mesurée pour Tb.Le, de 0,002 à 0,024, soit une variation de 0,2 à 2,4 % de la valeur mesurée pour Tb.Th, de 0,004 à 0,040, soit une variation de 0,4 à 4 % de la valeur mesurée pour Tb.N et de 0,001 à 0,012, soit une variation de 0,1 à 1,2 % de la valeur mesurée pour Conn.D (Tableau 24). Globalement, pour l'ensemble des individus testés, pour les quatre VOI analysés et pour l'ensemble des variables mesurées, les variations de mesures sont inférieures à 5 %.

Lorsque l'on compare deux à deux, chaque série de répétitions, en appliquant le test statistique adéquat pour des échantillons appariés, très peu de différences statistiquement significatives sont relevées. Et cela quelle que soit la variable mesurée. Il n'y a donc jamais de sur- ou sous-estimation systématique entre les séries de mesures effectuées par deux observateurs différents (Tableau 25). De plus, selon le VOI considéré, l'erreur moyenne globale entre deux répétitions de mesure est comprise entre 0,13 et 0,20 % pour BV/TV, entre 0,003 et 0,005 mm pour Tb.Le, entre 0,0006 et 0,0016 mm pour Tb.Th, entre 1,5 et 29,1 mm⁻³ pour Tb.N et entre 0,021 et 0,029 pour Conn.D (Tableau 25). Les différences mesurées entre les répétitions de deux observateurs sont très proches des différences mesurées entre les répétitions d'un même observateur.

Tableau 24 - Coefficients de variation des différentes variables mesurées (BV/TV, Tb.Le, Tb.Th, Tb.N et Conn.D) lors des dix répétitions inter-observateurs du protocole de sélection des VOI (n : nombre de répétitions, m : moyenne, σ : écart-type, cv : coefficient de variation ; m et σ sont exprimés dans l'unité de la variable ; cv est exprimé sans unité, * signale que cv est plus grand que pour l'observation intra-observateur).

Sujet	n	VOI1				VOI2				VOI3				VOI4			
		m	σ	cv		m	σ	cv		m	σ	cv		m	σ	cv	
BV/TV (%)																	
embr.98g	10	36,74	0,38	0,010	*	26,05	0,63	0,024	*	23,20	0,21	0,009		26,08	0,22	0,009	*
embr.352g	10	16,65	0,13	0,008	*	11,45	0,12	0,010		10,08	0,10	0,010	*	7,49	0,03	0,004	
embr355d	10	12,64	0,13	0,010	*	4,07	0,02	0,006	*	2,71	0,05	0,017	*	0,69	0,04	0,054	*
embr.354g	10	27,26	0,14	0,005		13,56	0,05	0,004		12,11	0,09	0,008	*	10,52	0,30	0,028	*
embr.373g	10	9,77	0,13	0,014		9,05	0,09	0,010		10,01	0,09	0,009		7,55	0,08	0,011	*
Tb.Le (mm)																	
embr.98g	10	0,135	0,002	0,012		0,139	0,003	0,020	*	0,141	0,003	0,018		0,140	0,004	0,026	*
embr.352g	10	0,344	0,003	0,010		0,376	0,005	0,012		0,381	0,006	0,015	*	0,390	0,007	0,018	*
embr354g	10	0,378	0,001	0,004		0,483	0,006	0,012	*	0,460	0,002	0,005		0,408	0,008	0,020	*
embr.355d	10	0,337	0,002	0,007		0,343	0,002	0,007		0,343	0,004	0,011		0,364	0,005	0,014	*
embr.373g	10	0,370	0,002	0,006		0,366	0,002	0,005		0,360	0,001	0,004		0,366	0,002	0,006	*
Tb.Th (mm)																	
embr.98g	10	0,0299	0,0003	0,010	*	0,0453	0,0005	0,010	*	0,0600	0,0005	0,008	*	0,0709	0,0007	0,009	
embr.352g	10	0,0896	0,0007	0,008	*	0,0914	0,0004	0,005		0,0916	0,0005	0,005	*	0,0772	0,0005	0,006	
embr354g	10	0,1006	0,0004	0,004	*	0,0914	0,0002	0,002	*	0,0816	0,0006	0,007	*	0,0659	0,0004	0,007	
embr.355d	10	0,1254	0,0004	0,003		0,1073	0,0003	0,003		0,1100	0,0005	0,004	*	0,1056	0,0026	0,024	
embr.373g	10	0,1020	0,0007	0,006	*	0,1086	0,0008	0,007		0,1136	0,0007	0,006		0,1166	0,0006	0,005	
Tb.N (mm-3)																	
embr.98g	10	3033,7	71,5	0,024		818,9	32,7	0,040	*	424,8	7,3	0,017	*	364,6	7,2	0,020	*
embr.352g	10	40,5	0,5	0,012	*	22,7	0,3	0,013	*	19,1	0,2	0,010		17,7	0,3	0,017	
embr354g	10	21,2	0,3	0,012	*	5,3	0,1	0,011	*	4,2	0,1	0,013		1,9	0,0	0,025	*
embr.355d	10	49,0	0,4	0,008	*	23,4	0,2	0,011	*	20,1	0,2	0,008		16,6	0,3	0,019	*
embr.373g	10	21,1	0,5	0,022		13,9	0,1	0,007		14,2	0,1	0,005		10,3	0,1	0,012	*
Conn.D (sans unité)																	
embr.98g	10	4,129	0,032	0,008		3,733	0,032	0,009	*	3,747	0,036	0,010	*	3,792	0,045	0,012	*
embr.352g	10	3,542	0,019	0,005	*	3,483	0,026	0,008		3,468	0,025	0,007	*	3,365	0,025	0,007	*
embr354g	10	3,540	0,021	0,006	*	3,389	0,015	0,004		3,472	0,024	0,007	*	3,390	0,026	0,008	*
embr.355d	10	3,687	0,018	0,005	*	3,695	0,019	0,005		3,749	0,027	0,007		3,621	0,024	0,007	
embr.373g	10	3,547	0,005	0,001		3,601	0,018	0,005	*	3,677	0,013	0,003		3,746	0,011	0,003	

Tableau 25 - Significativité statistique de la différence de mesure de BV/TV entre deux répétitions du protocole en contexte inter-observateur (n : nombre de différences effectuées, m : moyenne de ces différences, σ : écart-type, p n.s. : nombre de tests effectués non significatifs, $p < 0,05$: nombre de tests effectués statistiquement significatifs).

<i>n</i>	Différence entre répétition x et y		Nombre de tests statistiques effectués		
	<i>m</i>	<i>σ</i>	<i>p</i> n.s.	<i>p</i> <0,05	
BV/TV (%)					
VOI1	500	0,204	0,169	96	4
VOI2	500	0,173	0,266	97	3
VOI3	500	0,160	0,280	97	3
VOI4	500	0,126	0,164	97	3
Tb.Le (mm)					
VOI1	500	0,003	0,002	99	1
VOI2	500	0,004	0,004	64	6
VOI3	500	0,004	0,004	96	4
VOI4	500	0,005	0,005	97	3
Tb.Th (mm)					
VOI1	500	0,0006	0,0005	93	7
VOI2	500	0,0016	0,0074	100	0
VOI3	500	0,0006	0,0005	94	6
VOI4	500	0,0008	0,0012	93	7
Tb.N (mm ⁻³)					
VOI1	500	19,1	47,3	97	3
VOI2	500	5,9	15,1	93	7
VOI3	500	1,8	4,3	97	3
VOI4	500	1,5	3,4	87	13
Conn.D (sans unité)					
VOI1	500	0,0214	0,018	93	7
VOI2	500	0,0243	0,021	93	7
VOI3	500	0,0271	0,022	89	11
VOI4	500	0,0293	0,025	97	3

En résumé, entre deux répétitions, les différences de mesures sont très faibles et non statistiquement significatives ; les coefficients de variation sont inférieurs à 5 %, pour les différences de mesures intra- et inter-observateurs.

Conclusion sur l'erreur de mesure :

Ces observations permettent d'affirmer que, quelle que soit l'expérience de l'observateur, le protocole de sélection des VOI est répétable par un même observateur et reproductible par deux observateurs différents, puisqu'aucune variation de la position des repères et des mesures en intra- ou en inter-observateurs n'est statistiquement significative, et reste toujours très minime.

12.3. Influence des biais méthodologiques sur les résultats

Chacun des biais identifiés peut avoir une influence différente sur les mesures de variables. La résolution de l'acquisition μ TDM et la segmentation des images μ TDM sont à elles seules génératrices de biais sans qu'il n'y ait obligatoirement d'interaction avec d'autres. Ils sont seulement dépendants de l'image elle-même. La taille et la position du VOI sont des paramètres qui ne sont pas seulement dépendants de l'image, mais également en lien avec les caractéristiques biologiques du tissu osseux, les contraintes environnementales qu'il subit ou a pu subir ainsi qu'avec sa variabilité spatiale.

12.3.1. Influence de la segmentation

La première variable, BV/TV, renseigne sur la quantité d'os constituant le volume par rapport au volume total. Il existe une relation linéaire stricte et significative entre BV/TV et la valeur de la segmentation, pour les cinq individus testés (Figure 53a, Tableau 26). Plus la valeur du niveau de gris augmente, plus la proportion volumique d'os trabéculaire diminue. Par rapport à une valeur seuil (qui correspond à la valeur mesurée par une application stricte du protocole de sélection des VOI) et selon les individus, l'étalement des valeurs restant proches du seuil (à plus ou moins 5 %) est plus ou moins important et/ou asymétrique. D'après nos observations, une segmentation effectuée à plus ou moins 1000 niveaux de gris produit des valeurs de BV/TV similaires.

Aucune relation linéaire significative n'est mise en évidence pour la variable Tb.Le, sauf pour le sujet embr.354 pour lequel le coefficient de corrélation atteste d'une légère relation linéaire significative et négative (Figure 53b, Tableau 26). Globalement, il semble que la longueur des trabécules reste la même avec l'augmentation de la valeur du niveau de gris. Une segmentation effectuée à plus ou moins 5000 niveaux de gris produit des valeurs de Tb.Le similaires. Sauf pour le sujet embr.354 qui montre une légère diminution, avec des valeurs s'éloignant du seuil (plus de 5%) à partir d'une segmentation à plus 3500 niveaux de gris.

Il existe une relation linéaire stricte et significative entre Tb.Th et la valeur de la segmentation, pour les cinq individus testés (Figure 53c, Tableau 26). Plus la valeur du niveau de gris augmente, plus l'épaisseur trabéculaire diminue. Par rapport à une valeur seuil (mesurée par une application stricte du protocole de sélection des VOI) et selon les individus, l'étalement des valeurs restant proche du seuil (à plus ou moins 5 %) est plus ou moins important et/ou asymétrique. D'après nos observations, une segmentation effectuée à plus ou moins 1500 niveaux de gris produit des valeurs de Tb.Th

similaires pour tous les individus. Pour l'individu embr.354, les valeurs mesurées à plus ou moins 5000 niveaux de gris diffèrent de moins de 5 % par rapport à la valeur seuil.

Une relation linéaire significative est mise en évidence pour la variable Conn.D uniquement pour les sujets embr.352 et embr.373. Leur coefficient de corrélation atteste d'une relation linéaire significative et négative (Figure 53d, Tableau 26). Autrement dit, pour ces deux individus, l'augmentation de la valeur du niveau de gris entraîne une diminution du nombre de trabécules reliées à un même nœud. Cependant, qu'une relation linéaire existe ou non, les valeurs de Conn.D restent similaires pour tous les individus (elles diffèrent de moins de 5 % par rapport à la valeur seuil), pour une segmentation effectuée à plus ou moins 5000 niveaux de gris.

La variable Tb.N, renseigne sur le nombre de trabécules présentes dans un volume défini. Il existe une relation linéaire stricte et significative entre Tb.N et la valeur de la segmentation, pour quatre des cinq individus testés (Figure 53e, Tableau 26). Cette relation est positive pour les sujets embr.98 et embr.355 ; plus la valeur du niveau de gris de la segmentation augmente, plus le nombre de trabécules par millimètre cube augmente. Cette relation est négative pour les sujets embr.352 et embr.373 ; plus la valeur du niveau de gris de la segmentation augmente, plus le nombre de trabécules par millimètre cube diminue. Cependant, que cette relation soit négative ou positive, qu'elle soit significative ou non, par rapport à une valeur seuil, les valeurs mesurées restent proches du seuil (à plus ou moins de 5%). Une segmentation effectuée à plus ou moins 2500 niveaux de gris produit des valeurs de Tb.N similaires.

Tableau 26 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et *p*-valeur associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la segmentation et les différentes variables mesurées (les *p* en gras indiquent les corrélations statistiquement significatives).

Sujet	BV/TV		Tb.Le		Tb.Th		Tb.N		Conn.D	
	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>
embr.98_g	-0,996	< 0,0001	-0,357	0,112	-0,996	< 0,0001	0,915	< 0,0001	-0,377	0,092
embr.352_g	-0,998	< 0,0001	-0,05	0,829	-0,998	< 0,0001	-0,639	0,002	-0,711	0,0003
embr.355_d	-0,999	< 0,0001	-0,097	0,677	-0,997	< 0,0001	0,616	0,003	-0,131	0,57
embr.354_g	-0,998	< 0,0001	-0,465	0,034	-0,996	< 0,0001	-0,384	0,086	-0,399	0,073
embr.373_g	-0,998	< 0,0001	0,142	0,54	-0,999	< 0,0001	-0,817	< 0,0001	-0,68	0,001

Les variables Tb.N, Conn.D et Tb.Le sont peu ou pas dépendantes de la segmentation de l'image. Les variables Tb.Th et BV/TV sont très dépendantes de la segmentation. Les variations de la segmentation vont ajouter (ou soustraire) un certain nombre de voxels attribués à l'os. Il semble donc logique que l'épaisseur des trabécules et le volume d'os trabéculaire varient fortement avec la segmentation. La mesure des autres variables se base exclusivement sur le squelette 3D. Ce dernier est toujours situé au centre des trabécules. Jusqu'à un certain point, peu importe donc les

variations de volume ou d'épaisseur trabéculaire, le nombre et la longueur des trabécules, ainsi que le nombre de trabécules par nœud ne varieront pas.

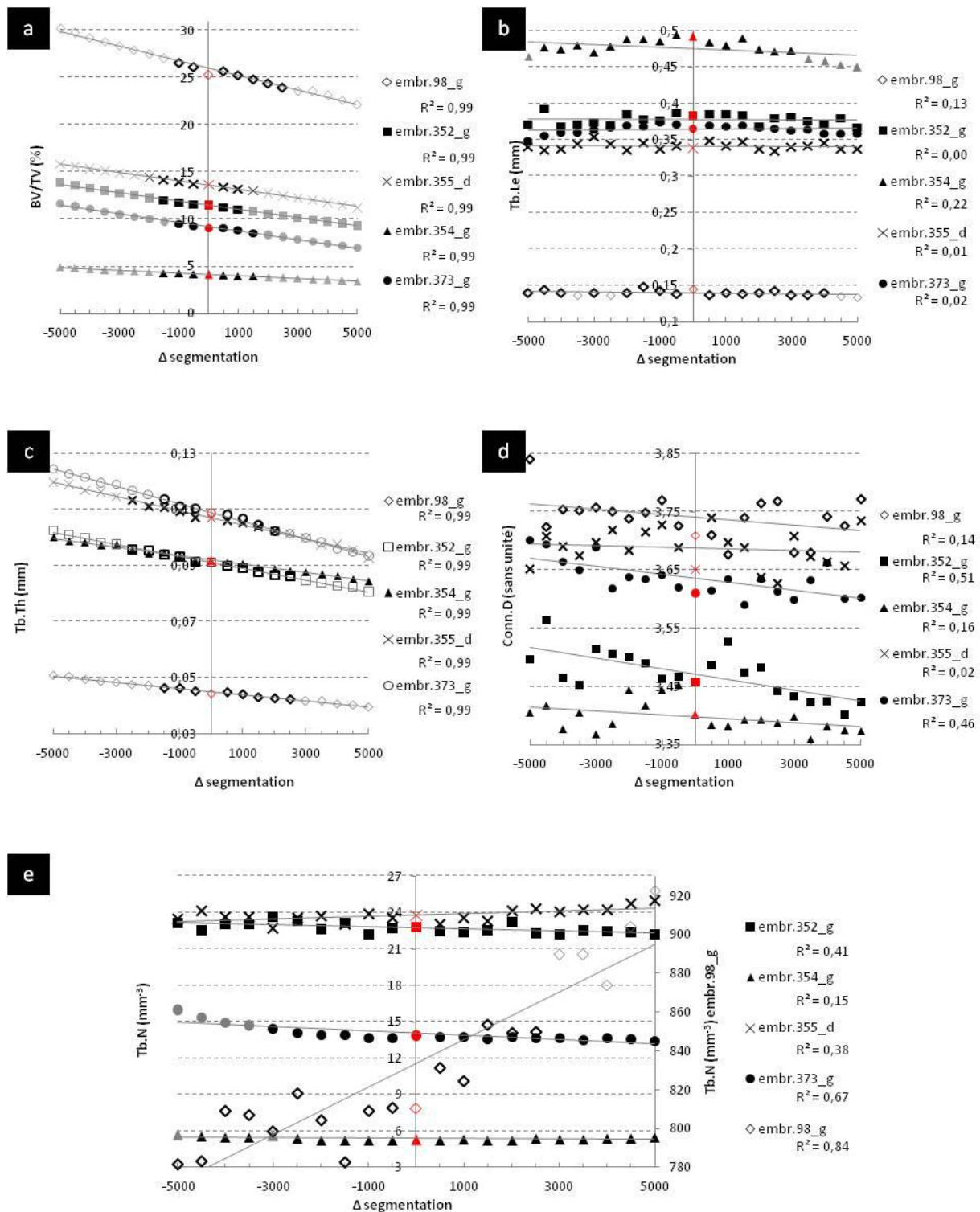


Figure 53 - Effet des variations de la valeur seuil de niveaux de gris lors de la segmentation sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N. (Les points rouges correspondent aux résultats mesurés lors de l'application stricte du protocole de sélection des VOI, les points noirs correspondent aux valeurs s'écartant de moins de 5% de la valeur seuil, les points gris représentent ceux s'écartant de plus de 5% de la valeur seuil).

12.3.2. Influence de la résolution

Il existe une relation linéaire stricte et significative entre BV/TV et la résolution de l'image (Figure 54a, Tableau 27). Pour les cinq individus testés, plus la valeur de la résolution augmente, plus le rapport volumique augmente. Les valeurs mesurées varient de moins de 5 % pour des images dégradées jusqu'à une résolution de 50 μm . Cependant, il semble qu'une dépendance à l'âge existe, puisque pour le plus jeune (embr.98, nouveau-né) au-delà d'une image dégradée à 20 μm , le seuil de 5 % est dépassé. La dégradation de l'image peut atteindre 25 μm pour l'individu embr.352 (5 ans), 30 μm pour le sujet embr.355 (10 ans), 45 et 50 μm pour les deux plus âgés (18,8 et 14 ans). Il semble donc que la résolution maximale à utiliser soit de 20 μm , pour analyser BV/TV en comparant des images à une même résolution, lorsque les sujets étudiés ont des âges appartenant à la période de croissance.

Il existe une relation linéaire stricte et significative entre Tb.Le et la résolution de l'image (Figure 54b, Tableau 27). Pour les cinq individus testés, plus la valeur de la résolution augmente plus la longueur des trabécules augmente. Les valeurs mesurées varient de plus de 5 % dès les premières dégradations des images. Pour l'individu embr.98, le passage d'images acquises à 7 μm à des images dégradées à 10 μm entraîne déjà une variation de mesure supérieure à 5 %. Seul l'individu embr.354 supporte la première dégradation à 20 μm de résolution, des images acquises à 19 μm . Ainsi pour analyser Tb.Le, la résolution maximale à utiliser est de 20 μm sauf pour les sujets périnataux pour lesquels l'acquisition doit se faire à une résolution inférieure à 10 μm .

Il existe une relation linéaire stricte et significative entre Tb.Th et la résolution de l'image (Figure 54c, Tableau 27). Pour les cinq individus testés, plus la valeur de la résolution augmente, plus l'épaisseur trabéculaire augmente. Les valeurs mesurées varient de moins de 5 % pour des images dégradées jusqu'à une résolution de 40 μm . Comme pour BV/TV, il semble qu'une dépendance à l'âge existe, puisque pour embr.98 au-delà d'une image dégradée à 10 μm , le seuil de 5% est dépassé. La dégradation de l'image peut atteindre 25 μm pour les individus embr.352 et embr.355, 35 et 40 μm pour les deux sujets plus âgés. Il semble donc que, pour analyser Tb.Th, la résolution maximale à utiliser soit de 25 μm , sauf pour les sujets périnataux pour lesquels il faut être en dessous de 10 μm .

Conn.D présente une relation linéaire stricte et significative avec la résolution de l'image pour les quatre individus les plus âgés (Figure 54d, Tableau 27). Ainsi, plus la valeur de la résolution augmente plus le nombre de trabécules reliées à un même nœud augmente. Les valeurs mesurées varient de moins de 5 % pour des images dégradées jusqu'à une résolution de 45 μm . Il semble qu'une dépendance à l'âge existe. Pour embr.98, au-delà d'une image dégradée à 10 μm , le seuil de 5% est dépassé. Cependant, la distribution des points et le coefficient de corrélation de cet individu

rendent compte de la valeur aléatoire que prend Conn.D avec l'augmentation de la valeur de la résolution, expliquant la valeur mesurée (variant de moins de 5 %) pour des images à 65 μm de résolution. La dégradation de l'image peut atteindre 30 μm pour l'individu embr.352, 35 μm pour le sujet embr.355, 40 μm pour l'individu embr.354 et 45 μm pour l'individu embr.373. Il semble donc que la résolution maximale à utiliser soit de 30 μm , pour analyser Conn.D en comparant des images à une même résolution, lorsque les sujets étudiés sont en période de croissance, sauf pour les sujets périnataux pour lesquels la résolution doit être inférieure à 10 μm .

Tb.N et la résolution de l'image présentent une relation stricte non-linéaire, clairement exponentielle (Figure 54e, Tableau 27). Pour les cinq individus testés, on observe une décroissance exponentielle à mesure que la valeur de la résolution augmente. L'individu embr.354 supporte la première dégradation à 20 μm , des images acquises à 19 μm de résolution. Les valeurs mesurées varient de plus de 5 % dès les premières dégradations des images pour les autres individus. Pour analyser Tb.N, la résolution doit être strictement inférieure à 10 μm pour les sujets périnataux et à 20 μm pour les autres individus lorsqu'ils sont en période de croissance.

Tableau 27 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) ou coefficients de corrélation de Spearman (CCS) et *p*-valeur associée rendant compte de la relation et de sa significativité entre la résolution des images μTDM et les différentes variables mesurées (les *p* en gras indiquent les corrélations statistiquement significatives).

Sujet	BV/TV		Tb.Le		Tb.Th		Tb.N		Conn.D	
	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>	CCS	<i>p</i>	CCP	<i>p</i>
embr.98_g	0,964	< 0,0001	0,976	< 0,0001	0,974	< 0,0001	-1	< 0,0001	0,28	0,331
embr.352_g	0,984	< 0,0001	0,984	< 0,0001	0,992	< 0,0001	-0,998	< 0,0001	0,83	< 0,0001
embr.355_d	0,942	< 0,0001	0,993	< 0,0001	0,987	< 0,0001	-1	< 0,0001	0,867	< 0,0001
embr.354_g	0,890	< 0,0001	0,995	< 0,0001	0,982	< 0,0001	-1	< 0,0001	0,921	< 0,0001
embr.373_g	0,930	< 0,0001	0,996	< 0,0001	0,982	< 0,0001	-1	< 0,0001	0,948	< 0,0001

Les variables Tb.N et Tb.Le sont très sensibles aux variations de résolution. Les variables BV/TV, Tb.Th et Conn.D, le sont moins. Il est clair que plus la résolution sera fine, plus les résultats seront proches de la réalité et donc comparables pour des individus en pleine croissance. En effet, comme nous le voyons ici, plus l'individu est âgé moins les mesures effectuées sont sensibles à la dégradation. Tb.N et Tb.Le sont directement dépendantes du squelette. Des images μTDM de moins bonne qualité entraînent la création d'un squelette dégradé et donc moins précis qui ne rend pas compte des structures les plus petites. D'après nos observations, il semble que pour pouvoir comparer des individus d'âges très différents et pendant la période de croissance, en analysant toutes les variables possibles, sans avoir de doute quant à ce biais, la résolution doit être strictement inférieure à 10 μm , pour des sujets périnataux et strictement inférieure à 20 μm , pour les autres.

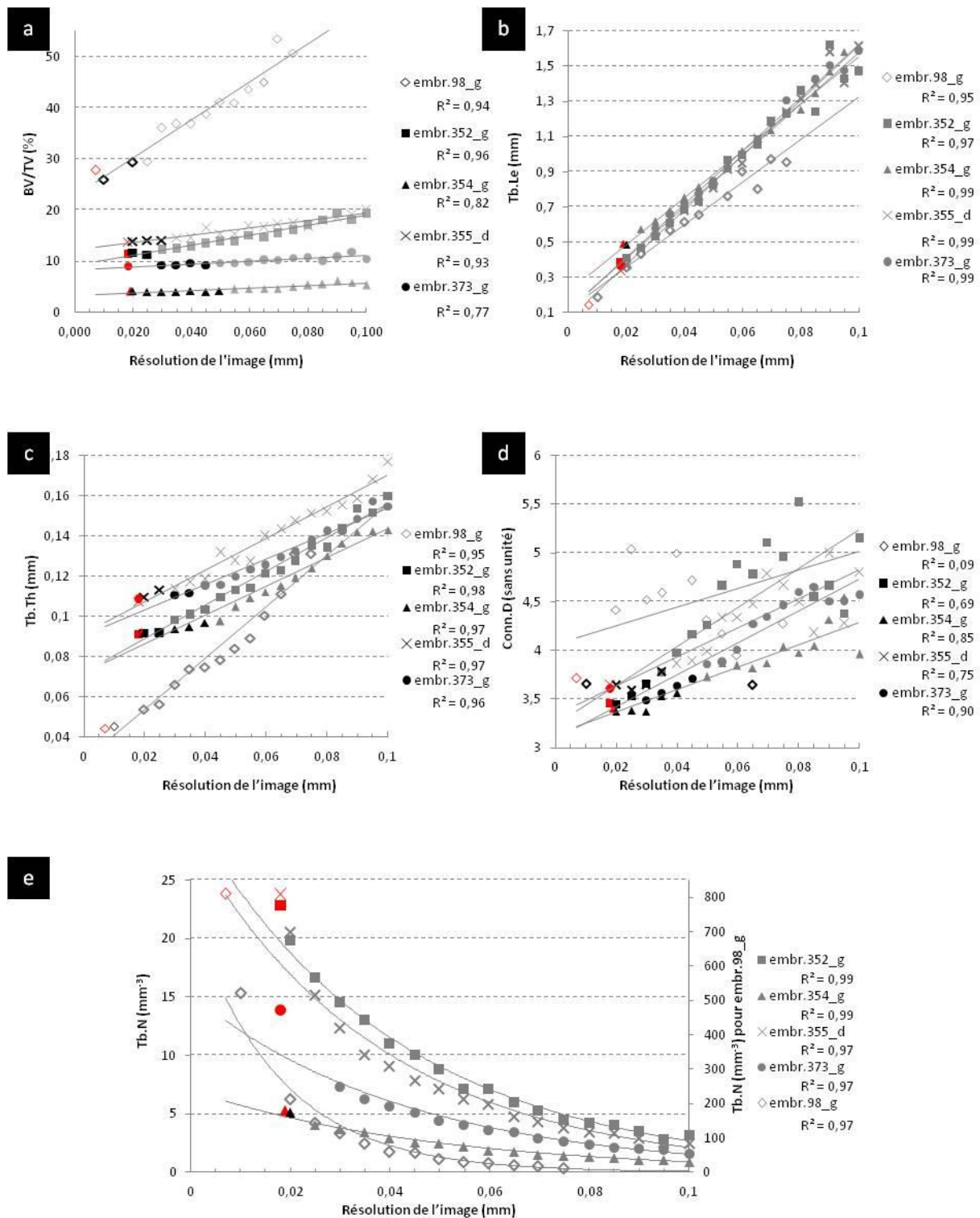


Figure 54 - Effet des variations de la résolution des images μ TDM sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N. (Les points rouges correspondent aux résultats mesurés sur les images originales, les points noirs correspondent aux valeurs mesurées sur les images dégradées et variant de moins de 5% de la valeur seuil, les points gris, ceux variant de plus de 5% de la valeur seuil).

12.3.3. Influence de la taille du VOI

Une relation linéaire significative existe pour les individus testés (Figure 55a, Tableau 28). Plus le diamètre du VOI augmente plus le ratio volumique augmente. Pour le premier VOI de la série, dont le diamètre est égal à 0,05 % de la longueur de l'humérus considéré, le rapport volumique BV/TV dépasse presque toujours le seuil des 5 % et est généralement très éloigné des autres valeurs. Cependant, le VOI sélectionné est très petit et le fait que le ratio mesuré pour la valeur seuil (3 % de la longueur de l'humérus) puisse être similaire au ratio mesuré pour ce VOI, tient du hasard. On peut également observer, qu'avec l'augmentation du diamètre du VOI, les valeurs mesurées sont relativement constantes. Il semble pourtant que l'âge ait une certaine influence sur la similarité des valeurs mesurées. En effet, lorsque l'âge augmente, les mesures diffèrent de plus de 5 % par rapport à la valeur seuil, avec des diamètres de plus en plus proches du diamètre de 3 %.

Lorsque toutes les valeurs sont prises en compte, seul embr.373 présente une relation linéaire stricte et significative. Comme nous l'avons dit précédemment, les valeurs mesurées pour un VOI dont le diamètre est égal à 0,05 % de la longueur humérale tiennent du hasard si elles sont proches de la valeur seuil (VOI dont le diamètre est égal à 3 % de la longueur humérale). En ne tenant pas compte de cette valeur, seuls les individus les plus âgés (embr.354 et embr.373) présentent une relation linéaire stricte et significative avec le diamètre du VOI (Figure 55b, Tableau 28). Pour ces individus, plus le diamètre du VOI augmente, plus la moyenne de la longueur trabéculaire diminue. Pour les autres individus, on observe qu'avec l'augmentation du diamètre du VOI, les valeurs mesurées sont relativement constantes. Un dépassement de plus de 5 % par rapport à la valeur seuil se fait seulement pour les VOI dont les diamètres sont les plus petits.

Une relation linéaire existe pour tous les individus lorsque l'on exclut de l'analyse la valeur mesurée pour un VOI dont le diamètre est égal à 0,05 % de la longueur humérale (Figure 55c, Tableau 28). Cette relation est négative pour embr.98 ; plus le diamètre du VOI augmente et moins les trabécules sont épaisses. Pour les autres sujets cette relation linéaire est positive ; l'épaisseur trabéculaire augmente avec le diamètre du VOI. Il semble qu'il existe une relation avec l'âge. En effet, plus l'âge de l'individu observé est grand et plus l'augmentation Tb.Th est importante pour un VOI de diamètre égal à 1 % de la longueur humérale à un VOI de diamètre égal à 7 % de la longueur humérale. De ce fait, plus le VOI est grand et plus un dépassement de plus de 5 % entre une valeur mesurée et la valeur seuil est rapidement atteint.

Une relation linéaire significative existe pour embr.98, embr.354 et embr.373, lorsque l'on ne tient pas compte de la première valeur, entre Conn.D et le diamètre du VOI (Figure 55d, Tableau 28). Pour ces trois individus, plus le diamètre du VOI augmente et plus le nombre de trabécules reliées à un même nœud augmente. Même si la relation linéaire pour embr.352 et embr.355 n'est pas

significative, on observe pour tous les individus, avec l'augmentation du diamètre du VOI, que les valeurs mesurées sont relativement constantes et ne diffèrent pas de plus de 5 % de la valeur seuil.

Pour tous les individus, une relation linéaire significative et positive est observée entre Tb.N et l'augmentation du diamètre du VOI (Figure 55e, Tableau 28). Autrement dit, plus le diamètre du VOI augmente et plus le nombre de trabécules par millimètre cube augmente. Selon les individus et sans correspondance avec l'âge, Tb.N s'écarte assez rapidement de la valeur seuil (de plus de 5 %).

Tableau 28 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et *p*-valeur associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la taille du VOI et les différentes variables mesurées (les *p* en gras indiquent les corrélations statistiquement significatives, CCP1 inclut tous les points de la série de mesure, CCP2 exclut la mesure produite pour un diamètre égal à 0,05 %).

Sujet	BV/TV		Tb.Le		Tb.Th		Tb.N		Conn.D	
	CCP1	<i>p</i>	CCP1	<i>p</i>	CCP1	<i>p</i>	CCP1	<i>p</i>	CCP1	<i>p</i>
embr.98_g	0,695	0,006	-0,090	0,756	0,035	0,906	0,949	< 0,0001	0,224	0,442
embr.352_g	0,775	0,001	0,401	0,156	0,505	0,066	0,612	0,02	-0,510	0,064
embr.355_d	0,650	0,012	0,371	0,191	0,754	0,002	0,835	< 0,0001	0,484	0,08
embr.354_g	0,341	0,232	-0,070	0,814	0,862	< 0,0001	0,293	0,0002	0,143	0,627
embr.373_g	0,963	< 0,001	-0,900	< 0,0001	0,964	< 0,0001	0,966	< 0,0001	0,204	0,484
	CCP2		CCP2		CCP2		CCP2		CCP2	
		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
embr.98_g	0,770	0,002	0,471	0,104	-0,832	0,0004	0,963	< 0,0001	0,653	0,016
embr.352_g	0,860	< 0,0001	-0,030	0,933	0,797	0,001	0,778	0,002	-0,390	0,187
embr.355_d	0,960	< 0,0001	-0,070	0,83	0,873	< 0,0001	0,913	< 0,0001	0,211	0,489
embr.354_g	0,940	< 0,0001	-0,900	< 0,0001	0,967	< 0,0001	0,938	< 0,0001	0,888	< 0,0001
embr.373_g	0,980	< 0,0001	0,878	< 0,0001	0,968	< 0,0001	0,958	< 0,0001	0,905	< 0,0001

Les variables mesurées réagissent différemment avec l'augmentation du diamètre des VOI. Globalement les observations faites en testant l'effet de la taille du VOI, mettent en évidence une hétérogénéité de l'os trabéculaire du centre de la métaphyse humérale vers la périphérie. Globalement l'augmentation de BV/TV du centre vers la périphérie s'explique par une augmentation de Tb.N pour embr.98, une augmentation de Tb.Th et Tb.N pour embr.352 et embr.355, une augmentation de Tb.Th et Tb.N accompagnée d'une diminution de Tb.Le pour embr.354 et embr.373. Pendant la croissance, l'os se spécialise et devient plus hétérogène sous l'effet du remodelage. Une sélection de VOI trop grand ne permettrait pas de mettre en évidence les variations intra-osseuses que nous avons pu relever ici et des VOI trop petits aboutiraient à des résultats trop aléatoires. D'après nos observations, des volumes d'intérêt dont le diamètre est compris entre 3 et 4 % de la longueur de l'os semblent être les plus appropriés pour analyser la micro-architecture osseuse trabéculaire en croissance.

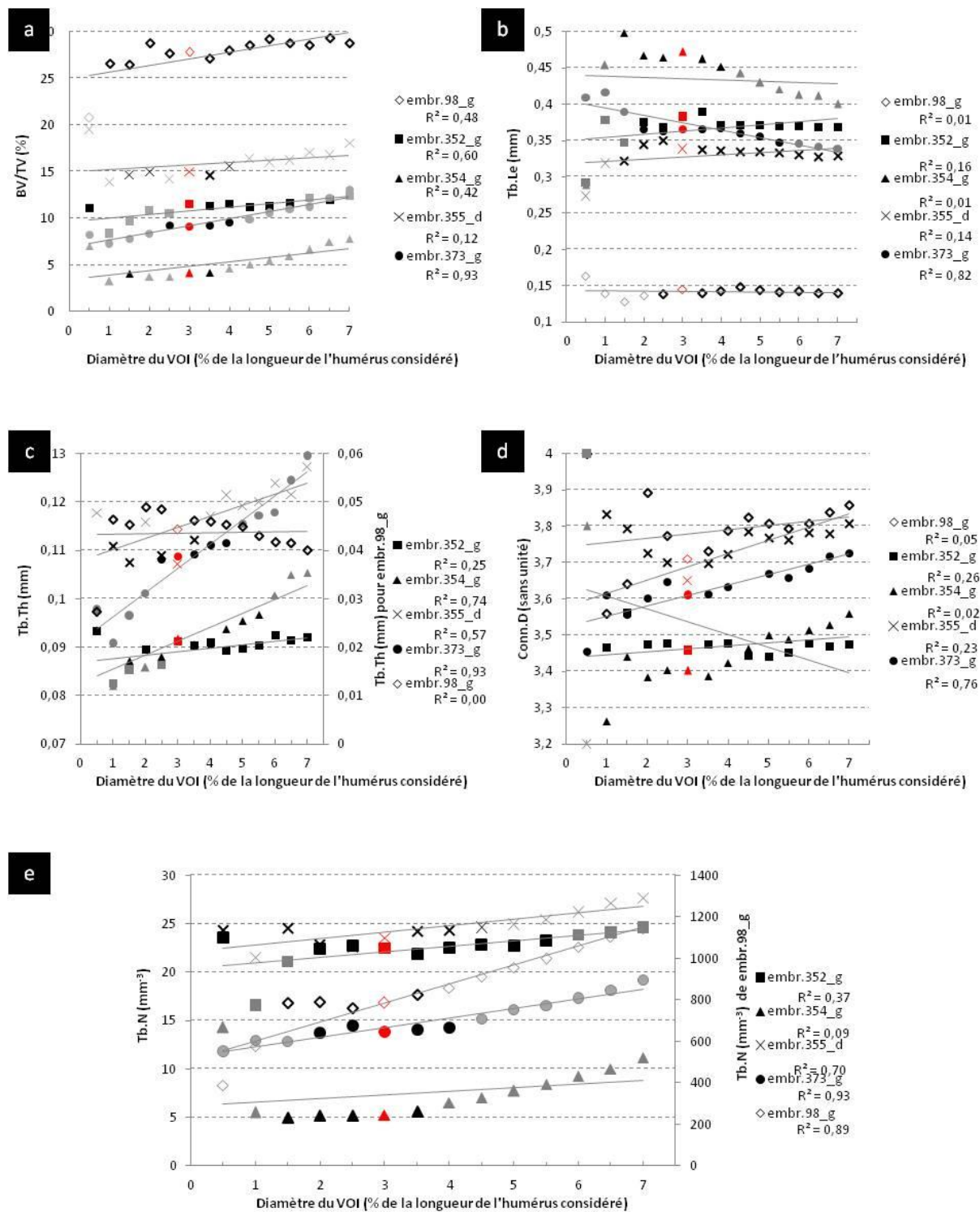


Figure 55 - Effet des variations du diamètre du VOI sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N (les points rouges correspondent aux résultats mesurés lors de l'application stricte du protocole de sélection des VOI, les points noirs correspondent aux valeurs s'écartant de moins de 5% de la valeur seuil, les points gris, ceux s'écartant de plus de 5% de la valeur seuil).

12.3.4. Influence de la position du VOI

Le ratio BV/TV semble être corrélé à la position du VOI (Figure 56a, Tableau 29). Cette corrélation est négative pour les quatre individus les plus jeunes avec cependant une diminution de la pente de la courbe et une inversion pour l'individu le plus âgé pour lequel la corrélation est positive. Plus le VOI est placé haut dans la métaphyse humérale considérée, plus le ratio volumique est important, ces observations sont inversées pour le sujet embr.373. Par rapport à la valeur seuil, lorsque le VOI est déplacé de plus ou moins 0,5 % de la longueur humérale sur l'axe $a2a3$, la valeur du ratio volumique reste proche de celle obtenue pour le seuil.

Une relation linéaire significative est attestée entre Tb.Le et la position du VOI (Figure 56b, Tableau 29). Cette relation est positive pour les individus les plus jeunes, plus le VOI est placé haut dans la métaphyse humérale considérée, plus la longueur des trabécules est petite. La relation entre la longueur trabéculaire et la position du VOI est négative pour le sujet le plus âgé, plus le VOI est proche de la physe, plus la longueur trabéculaire est grande. Cependant, par rapport à la valeur seuil, lorsque le VOI est déplacé de -0,5 % à 2 % de la longueur humérale sur l'axe $a2a3$, la valeur de la longueur trabéculaire reste proche de celle obtenue pour le seuil.

Tb.Th et la position du VOI présentent une relation linéaire significative pour tous les individus sauf embr.354 (Figure 56c, Tableau 29). La relation est négative pour embr.98 et embr.373, c'est à dire que plus on s'éloigne de la physe et plus l'épaisseur trabéculaire augmente. Par rapport à la valeur seuil, lorsque le VOI est déplacé de plus ou moins 0,5 % de la longueur humérale sur l'axe $a2a3$, la valeur de Tb.Th reste proche de celle obtenue pour le seuil. La relation est positive pour embr.352 et embr.355, plus on s'éloigne de la physe et plus l'épaisseur trabéculaire diminue, seulement cette diminution est très faible et les valeurs mesurées diffèrent de moins de 5 % de la valeur seuil.

Conn.D présente une relation linéaire significative avec la position du VOI pour les individus embr.98 et embr.373 (Figure 56d, Tableau 29). Elle est négative pour embr.98 et positive pour embr.373. Plus on s'éloigne de la physe et plus le nombre de trabécules reliées à un même nœud diminue pour le premier et augmente pour le second. Cependant que la relation soit significative ou non, lorsque le VOI est déplacé de plus ou moins 2 % de la longueur humérale sur l'axe $a2a3$, la valeur de Conn.D reste proche de celle obtenue pour le seuil.

Une relation linéaire significative est attestée pour tous les individus entre Tb.N et la position du VOI (Figure 56e, Tableau 29). Cette relation est négative pour les quatre individus les plus jeunes, plus le VOI est placé haut dans la métaphyse humérale considérée, plus le nombre de trabécules par millimètre cube augmente. La relation entre Tb.N et la position du VOI est positive pour le sujet le plus âgé, plus le VOI est proche de la physe et plus le nombre de trabécules par millimètre cube

diminue. Cependant, par rapport à la valeur seuil, lorsque le VOI est déplacé de -0,5 % à 0,5 % de la longueur humérale sur l'axe $a2a3$, la valeur de la longueur trabéculaire reste proche de celle obtenue pour le seuil. Cette affirmation ne se vérifie pas pour embr.98.

Tableau 29 - Coefficients de corrélation de Pearson (CCP) et p -valeur associée rendant compte de la relation linéaire et de sa significativité entre le biais dû à la position du VOI et les différentes variables mesurées (les p en gras indiquent les corrélations statistiquement significatives).

Sujet	BV/TV		Tb.Le		Tb.Th		Tb.N		Conn.D	
	CCP	p	CCP	p	CCP	p	CCP	p	CCP	p
embr.98_g	-0,980	< 0,0001	0,935	0,0002	0,998	< 0,0001	-0,97	< 0,0001	-0,807	0,009
embr.352_g	-0,960	< 0,0001	0,324	0,395	-0,709	0,033	-0,969	< 0,0001	-0,458	0,215
embr.355_d	-0,994	< 0,0001	0,441	0,234	-0,813	0,008	-0,976	< 0,0001	-0,397	0,29
embr.354_g	-0,917	0,001	0,838	0,005	-0,426	0,254	-0,969	< 0,0001	-0,143	0,714
embr.373_g	0,986	< 0,0001	-0,945	0,0001	0,973	< 0,0001	0,959	< 0,0001	0,949	< 0,0001

Les variables mesurées réagissent différemment avec le déplacement du VOI sur l'axe $a2a3$ à mesure que l'on s'éloigne de la physe. L'os trabéculaire le plus éloigné de la physe est le premier formé, il est donc « plus âgé ». Il y a donc obligatoirement un effet de l'âge dans l'influence qu'a le positionnement du VOI sur les variables mesurées. D'après nos observations, pour toutes les variables, il semble qu'un déplacement de plus ou moins 0,5% de la longueur maximale de l'os sur l'axe $a2a3$ produise des résultats ne différant pas de plus de 5 % par rapport à la valeur seuil (excepté Tb.N pour embr.98). Pour pouvoir analyser toutes les variables, sans s'inquiéter du biais de position, selon l'âge du sujet, les déplacements du centre du VOI ne doivent pas excéder 0,28 mm (pour le plus jeune) à 1,63 mm (pour le plus âgé) et cela quelque soit le sens de déplacement. En deçà de ces valeurs, les variations produites sont considérées comme négligeables. Par ailleurs, les petites variations de position pouvant être induites par le protocole n'ont donc aucune conséquence sur les résultats.

En conclusion, il semble que pour des analyses fines de la micro-architecture osseuse sans biais lié à la résolution, celle-ci doit être strictement inférieure à 20 μm . Une certaine flexibilité est possible lors de l'étape de segmentation, puisqu'à plus ou moins 1000 niveaux de gris, les résultats produits seront similaires. Les contrastes entre l'os et l'air sont suffisamment importants pour que les variations de la segmentation soient inférieures à ces valeurs. Pour pouvoir obtenir des résultats représentatifs de la réalité et ne masquant pas les éventuelles variations topologiques intra-osseuses de la micro-architecture trabéculaire, les volumes d'intérêts doivent avoir un diamètre compris entre 3 et 4 % de la longueur humérale. Enfin pour que, d'un individu à l'autre, les résultats soient comparables, il est nécessaire que les variations de position du centre d'un VOI ne dépassent pas

0,5 % de la longueur humérale. Il semble donc que le protocole que nous avons mis en place pour cette étude soit particulièrement adapté.

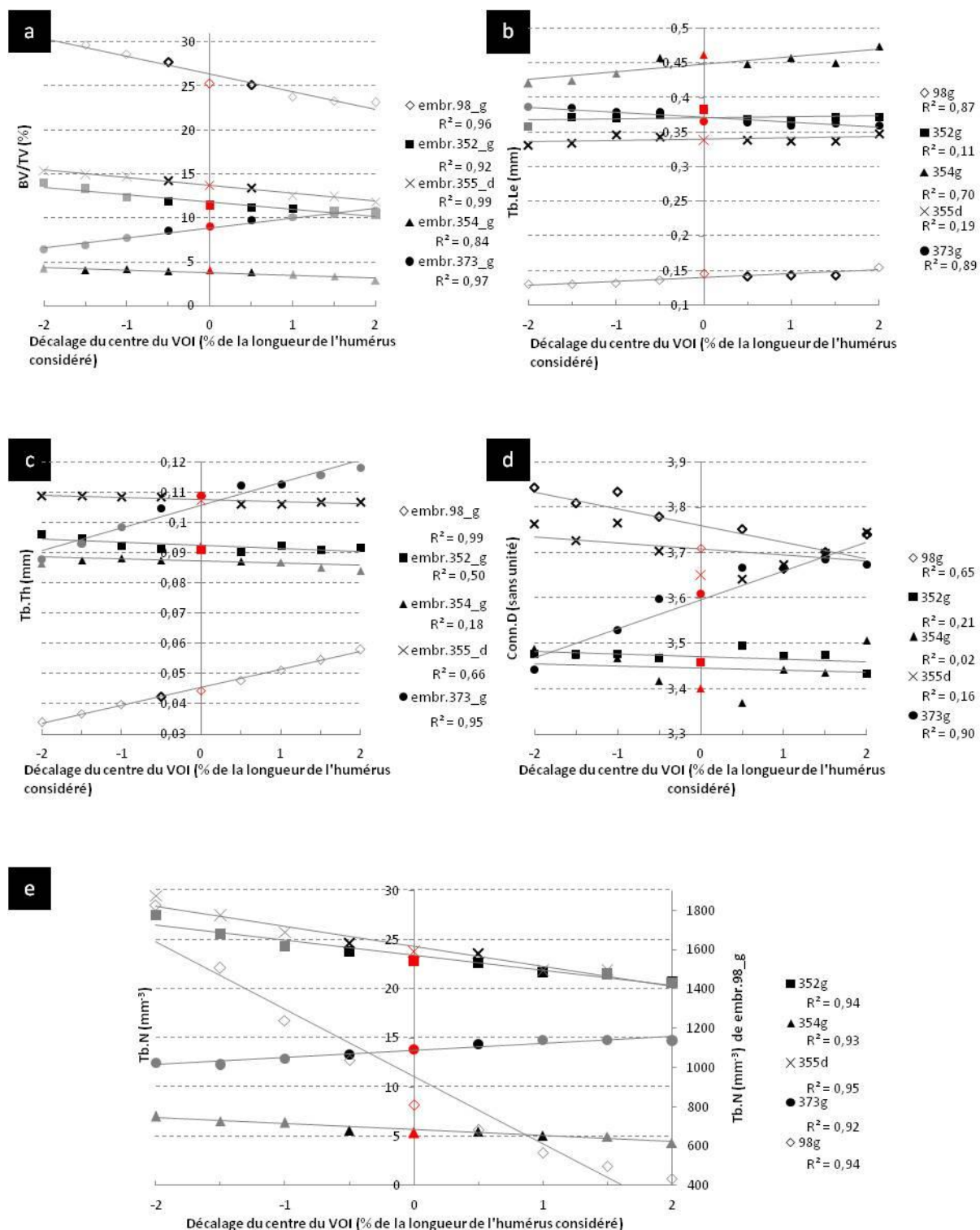


Figure 56 - Effet des variations de la position du VOI sur (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N (les points rouges correspondent aux résultats mesurés lors de l'application stricte du protocole de mesure, les points noirs correspondent aux valeurs s'écartant de moins de 5% de la valeur seuil, les points gris, ceux s'écartant de plus de 5% de la valeur seuil).

13. VARIABILITE NORMALE

13.1. Variabilité intra-individuelle : influence de la latéralité

Un sous-échantillon de notre corpus est constitué de dix individus représentés par leurs humérus droits et gauches. Seule une analyse globale des différences selon la latéralité peut être faite étant donné les distributions par âge et par sexe. Cependant une analyse plus recentrée sur les adolescents est autorisée puisqu'ils représentent la grande majorité de ce sous-échantillon (Tableau 30).

Tableau 30 – Description du sous-échantillon permettant l'analyse des différences en fonction de la latéralité.

Périodes de croissance	Sexe	n	Âges	
			Intervalle (années)	m ± σ (années)
Adolescence	F	5	[14-17]	15,60 ± 1,52
	I	0	-	-
	M	3	[17-20]	18,58 ± 1,51
	tous	8	[14-20]	16,72 ± 2,08
Toutes	F	6	[0-17]	13,00 ± 6,51
	I	1	[5]	5,00
	M	3	[17-20]	18,58 ± 1,51
	tous	10	[0-20]	13,88 ± 6,38

Pour BV/TV, les tests statistiques effectués montrent que le ratio volumique ne présente pas de différence significative entre le côté gauche et le côté droit (Tableau 31). Autrement dit, il n'y a pas de prédominance systématique du volume d'un côté par rapport à l'autre. La moyenne des différences entre côté droit et gauche est toujours proche de 0 (Figure 57a). Cependant, des différences importantes peuvent exister. La déviation relative globale (DRG) entre le côté gauche et le côté droit est de l'ordre de 20 % quel que soit le volume considéré lorsque l'on s'intéresse uniquement aux adolescents. La DRG est comprise entre 13 et 20 % lorsque tous les individus sont pris en compte (Tableau 31). Le VOI1 a la DRG la plus importante et celle-ci décroît du VOI1 au VOI4 (Tableau 31). De plus, la différence entre les deux côtés est la plus importante pour VOI1 et décroît jusqu'à VOI4 (Figure 57a).

L'évidente relation entre le côté droit et le côté gauche (Figure 65b) est confirmée par l'analyse des coefficients de corrélation qui montre que celle-ci est de plus en plus importante de VOI1 à VOI4 (Tableau 31).

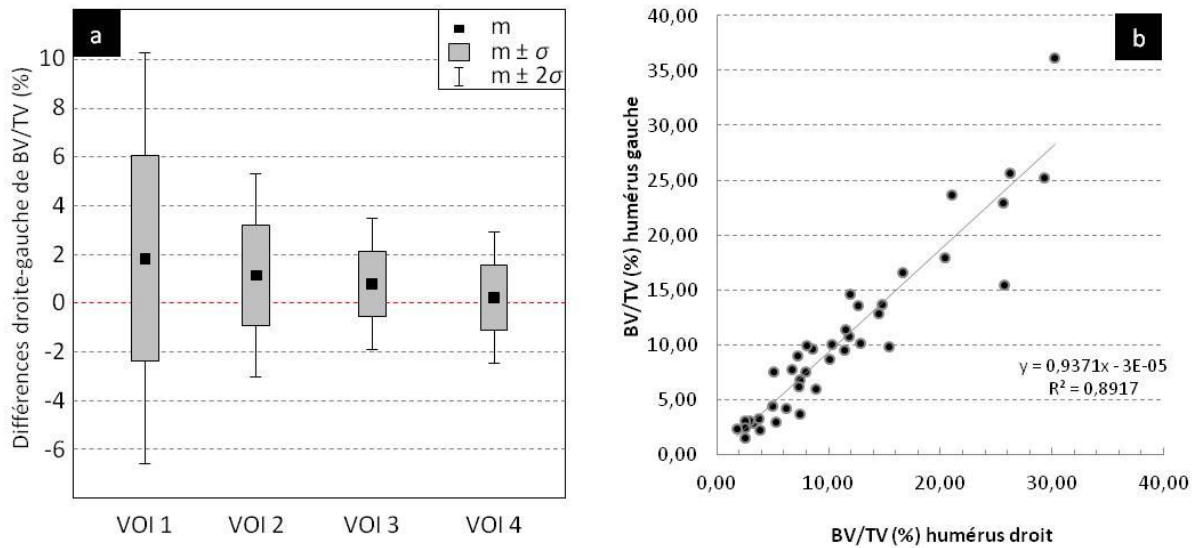


Figure 57 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de BV/TV entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés : (a) box plot des différences entre côté droit et côté gauche (m : moyenne, σ : écart-type), (b) corrélation entre les valeurs relevées à droite et à gauche pour l'ensemble des sujets et des volumes d'intérêt du sous-échantillon.

Tableau 31 – Analyse de l'effet de la latéralité sur BV/TV (n : nombre d'individus, D : côté droit, G : côté gauche, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en pourcentage. DRG : déviation relative globale, Test W : test de Wilcoxon et *p-valeur*, CCP : coefficient de corrélation de Pearson et *p-valeur*. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$)

	Age	n	D		G		DRG	Test W <i>p</i>	CCP	<i>p</i>
			m	σ	m	σ				
VOI1	Tous	10	16,91	7,44	16,23	8,57	0,20	0,96	0,845	0,002
	Adolescent	8	15,28	6,53	13,67	5,46	0,23	0,58	0,74	0,036
VOI2	Tous	10	10,44	7,61	9,28	6,64	0,18	0,14	0,968	< 0,0001
	Adolescent	8	7,95	4,08	7,00	3,67	0,24	0,21	0,871	0,005
VOI3	Tous	10	9,38	6,86	8,59	6,34	0,15	0,11	0,982	< 0,0001
	Adolescent	8	7,24	4,19	6,59	4,10	0,19	0,26	0,946	0,0004
VOI4	Tous	10	7,92	7,32	7,73	7,35	0,13	0,58	0,983	< 0,0001
	Adolescent	8	5,62	3,85	5,50	4,19	0,21	0,78	0,932	0,001

Pour Tb.Le, les tests statistiques effectués montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le côté gauche et le côté droit pour la longueur trabéculaire pour les quatre VOI, que l'échantillon soit pris dans son ensemble ou que seuls les adolescents soient pris en compte (Tableau 32). Il n'y a donc pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre, les trabécules de l'un ne sont pas toujours plus longues que les trabécules de l'autre. La moyenne des différences entre côté droit et gauche reste proche de 0, même si celle-ci tend à augmenter du VOI1 au VOI4 (Figure 58a). La DRG montre que les différences entre les deux côtés sont comprises entre 3 et 7 % pour l'échantillon dans sa globalité ou seulement pour les adolescents (Tableau 32). La DRG augmente de VOI1 à VOI4.

De plus, la différence entre les deux côtés est la moins importante pour VOI1 et augmente jusqu'à VOI4 (Figure 58a).

L'évidente relation entre le côté droit et le côté gauche (Figure 58b) est confirmée par l'analyse des coefficients de corrélation pour les quatre VOI. Cependant cette relation n'est pas significative pour le VOI3 des adolescents (Tableau 32).

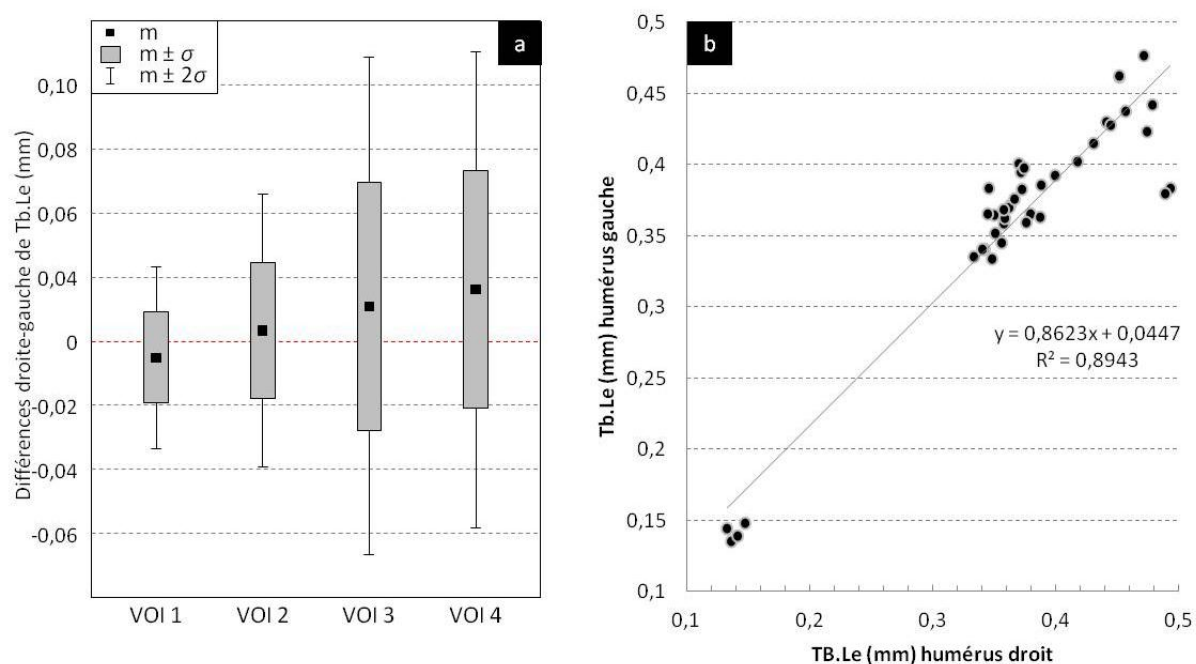


Figure 58 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Tb.Le entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés : (a) box plot des différences entre côté droit et côté gauche (m : moyenne, σ : écart-type), (b) corrélation entre les valeurs relevées à droite et à gauche pour l'ensemble des sujets et des volumes d'intérêt du sous-échantillon.

Tableau 32 - Analyse de l'effet de la latéralité sur Tb.Le (n : nombre d'individus, D : côté droit, G : côté gauche, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. DRG : déviation relative globale, Test W : test de Wilcoxon et p-valeur, CCP : coefficient de corrélation de Pearson et p-valeur. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$).

		n	D		G		DRG	test W p	CCP	p
			m	σ	m	σ				
VOI1	Tous	10	0,336	0,067	0,341	0,071	0,032	0,333	0,983	< 0,0001
	Adolescent	8	0,358	0,010	0,366	0,023	0,034	0,161	0,914	0,001
VOI2	Tous	10	0,376	0,090	0,373	0,082	0,041	0,789	0,977	< 0,0001
	Adolescent	8	0,407	0,046	0,400	0,037	0,041	0,484	0,872	0,005
VOI3	Tous	10	0,380	0,091	0,369	0,081	0,060	0,445	0,916	0,0002
	Adolescent	8	0,408	0,058	0,395	0,041	0,069	0,401	0,658	0,076
VOI4	Tous	10	0,385	0,098	0,369	0,087	0,062	0,241	0,935	< 0,0001
	Adolescent	8	0,414	0,065	0,395	0,048	0,070	0,327	0,770	0,025

Pour Tb.Th, les tests statistiques effectués montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le côté gauche et le côté droit pour l'épaisseur trabéculaire des quatre VOI, pour l'échantillon pris dans son ensemble ou pour les adolescents uniquement (Tableau 33). Il n'y a donc pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre, les trabécules de l'un ne sont pas toujours plus épaisses que les trabécules de l'autre. La moyenne des différences entre côté droit et gauche reste proche de 0 (Figure 59a). Pourtant, la DRG montre que les différences entre les deux côtés varient de 7 à 12 % pour l'échantillon dans sa globalité et de 8 à 13 % pour les adolescents (Tableau 33).

La relation entre les valeurs mesurées à droite et celles mesurées à gauche est un peu moins évidente que pour les variables précédentes, la distribution des points est plus étalée (Figure 59b). Cependant, l'analyse des coefficients de corrélation des quatre VOI montre la forte relation linéaire significative entre les deux côtés. Pour les adolescents, cette relation n'est pas significative pour VOI1 et VOI2 (Tableau 33).

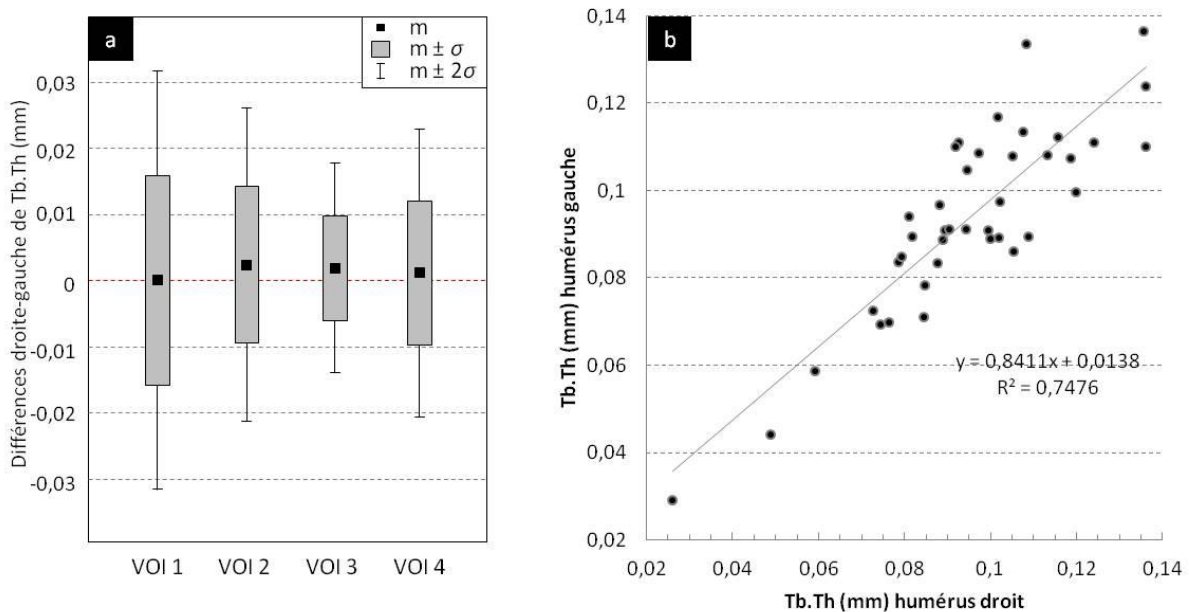


Figure 59 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Tb.Th entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés : (a) box plot des différences entre côté droit et côté gauche (m : moyenne, σ : écart-type), (b) corrélation entre les valeurs relevées à droite et à gauche pour l'ensemble des sujets et des volumes d'intérêt du sous-échantillon.

Tableau 33 - Analyse de l'effet de la latéralité sur Tb.Th (n : nombre d'individus, D : côté droit, G : côté gauche, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. DRG : déviation relative globale, Test W : test de Wilcoxon et *p*-valeur, CCP : coefficient de corrélation de Pearson et *p*-valeur. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$).

		n	D		G		DRG	test W <i>p</i>	CCP	<i>p</i>
			m	σ	m	σ				
VOI1	Tous	10	0,097	0,029	0,097	0,028	0,119	0,799	0,849	0,002
	Adolescent	8	0,107	0,016	0,107	0,014	0,131	0,779	0,332	0,422
VOI2	Tous	10	0,093	0,022	0,090	0,021	0,104	0,646	0,852	0,002
	Adolescent	8	0,098	0,018	0,096	0,015	0,115	0,674	0,685	0,061
VOI3	Tous	10	0,095	0,021	0,094	0,019	0,069	0,508	0,924	0,0001
	Adolescent	8	0,101	0,018	0,098	0,016	0,080	0,484	0,873	0,005
VOI4	Tous	10	0,095	0,019	0,094	0,021	0,093	0,721	0,861	0,001
	Adolescent	8	0,099	0,020	0,099	0,021	0,097	0,889	0,826	0,011

Pour Conn.D, les tests statistiques effectués montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le côté gauche et le côté droit quant au nombre de trabécules reliées à un même nœud, pour les quatre VOI, que l'échantillon soit pris dans son ensemble ou que seuls les adolescents soient pris en compte (Tableau 34). Il n'y a donc pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre, la connectivité relevée pour l'un n'est pas toujours plus élevée que celle relevée pour l'autre. La moyenne des différences entre côté droit et gauche reste proche de 0, et celle-ci tend à légèrement diminuer du VOI1 au VOI4 (Figure 60aFigure 57). La DRG met en évidence de faibles variations entre les deux côtés, elle est toujours inférieure à 4 % pour l'échantillon dans sa globalité ou seulement pour les adolescents (Tableau 34). La DRG augmente légèrement de VOI1 à VOI4.

La relation entre les valeurs mesurées à droite et celles mesurées à gauche est un peu moins évidente que pour les premières variables, la distribution des points est plus étalée (Figure 60b). Cependant, l'analyse des coefficients de corrélation des quatre VOI montre une relation linéaire très forte entre les deux côtés pour les VOI1 et VOI2, les coefficients diminuent ensuite pour les VOI3 et VOI4. Pour les adolescents, cette relation n'est pas significative pour VOI1 et VOI4 (Tableau 34).

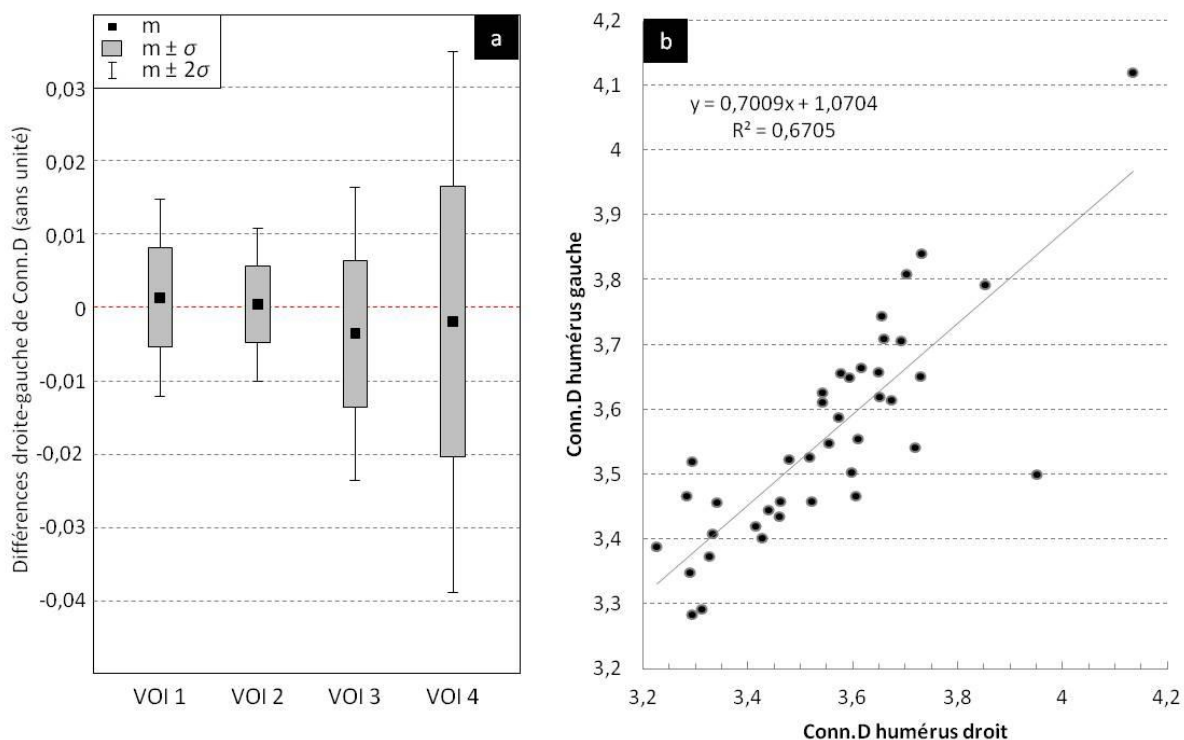


Figure 60 - Comparaison pour le sous-échantillon de paires d'humérus des mesures de Conn.D entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés : (a) box plot des différences entre côté droit et côté gauche (m : moyenne, σ : écart-type), (b) corrélation entre les valeurs relevées à droite et à gauche pour l'ensemble des sujets et des volumes d'intérêt du sous-échantillon.

Tableau 34 - Analyse de l'effet de la latéralité sur Conn.D (n : nombre d'individus, D : côté droit, G : côté gauche, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés sans unité. DRG : déviation relative globale, Test W : test de Wilcoxon et p -valeur, CCP : coefficient de corrélation de Pearson et p -valeur. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$).

		n	D		G		DRG	test W <i>p</i>	CCP	<i>p</i>
			m	<i>σ</i>	m	<i>σ</i>				
VOI1	Tous	10	3,641	0,185	3,626	0,187	0,014	0,647	0,933	< 0,0001
	Adolescent	8	3,590	0,072	3,574	0,080	0,017	0,767	0,483	0,225
VOI2	Tous	10	3,506	0,143	3,502	0,142	0,012	0,721	0,933	< 0,0001
	Adolescent	8	3,492	0,150	3,482	0,137	0,013	0,515	0,930	0,001
VOI3	Tous	10	3,524	0,172	3,557	0,141	0,023	0,203	0,815	0,004
	Adolescent	8	3,504	0,176	3,526	0,114	0,023	0,314	0,803	0,016
VOI4	Tous	10	3,534	0,254	3,552	0,185	0,035	0,241	0,683	0,029
	Adolescent	8	3,538	0,270	3,538	0,177	0,038	0,594	0,647	0,083

Pour Tb.N, les tests statistiques effectués montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le côté gauche et le côté droit pour le nombre de trabécules par millimètre cube, pour les quatre VOI, que l'échantillon soit pris dans son ensemble ou que seuls les adolescents soient pris en compte (Tableau 35). Il n'y a donc pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre, le nombre de trabécules d'un côté n'est pas systématiquement plus grand que pour l'autre côté. La moyenne des

différences entre côté droit et gauche reste relativement proche de 0, et celle-ci tend à diminuer du VOI1 au VOI4 (Figure 61a). La DRG varie de 4 à 8 % pour l'échantillon dans sa globalité et est plus importante pour les adolescents puisqu'elle varie de 13 à 15 % (Tableau 35). La DRG augmente légèrement de VOI1 à VOI4.

Il existe une relation évidente entre le côté droit et le côté gauche pour les adolescents (Figure 60b) ou pour l'échantillon pris dans son ensemble. Cette relation est confirmée par l'analyse des coefficients de corrélation pour les quatre VOI (Tableau 35).

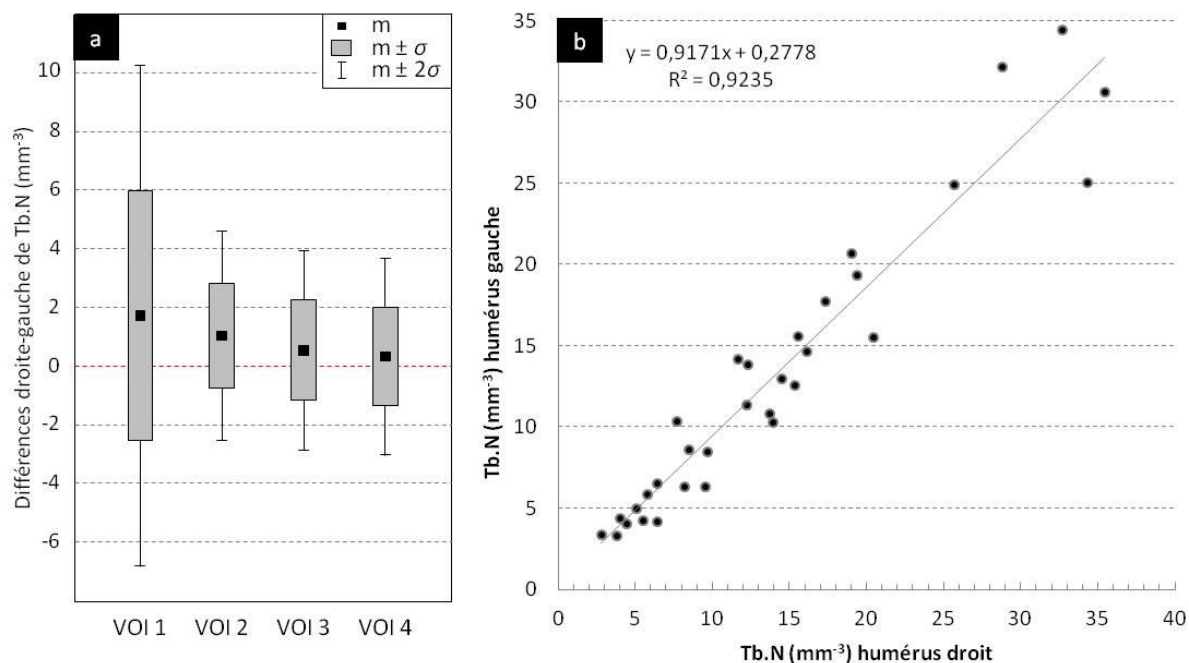


Figure 61 - Comparaison des mesures de Tb.N sur le groupe des adolescents entre le côté droit et le côté gauche pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés : (a) box plot des différences entre côté droit et côté gauche (m : moyenne, σ : écart-type), (b) corrélation entre les valeurs relevées à droite et à gauche pour les adolescents et les quatre volumes d'intérêt.

Tableau 35 - Analyse de l'effet de la latéralité sur Tb.N (n : nombre d'individus, D : côté droit, G : côté gauche, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm⁻³. DRG : déviation relative globale, Test W : test de Wilcoxon et p-valeur, CCP : coefficient de corrélation de Pearson et p-valeur. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$).

		n	D		G		DRG	test W p	CCP	p
			m	σ	m	σ				
VOI1	Tous	10	316,3	913,7	326,8	950,5	0,045	0,959	1,000	< 0,0001
	Adolescent	8	26,1	8,3	24,4	8,1	0,135	0,401	0,865	0,006
VOI2	Tous	10	95,8	262,4	91,8	252,5	0,047	0,074	1,000	< 0,0001
	Adolescent	8	11,6	4,8	10,6	5,0	0,128	0,208	0,935	0,001
VOI3	Tous	10	54,0	135,6	52,6	132,9	0,040	0,169	1,000	< 0,0001
	Adolescent	8	10,1	4,9	9,6	5,1	0,139	0,484	0,943	0,0004
VOI4	Tous	10	41,3	102,4	43,7	110,2	0,084	0,646	1,000	< 0,0001
	Adolescent	8	8,1	4,9	7,8	4,7	0,148	0,674	0,941	0,0005

Pour toutes les variables mesurées, aucune différence significative n'est relevée entre le côté gauche et le côté droit, pour l'échantillon pris dans son ensemble ou pour les adolescents uniquement. Ces observations nous permettent de proposer qu'il n'y aurait pas de prédominance d'un côté par rapport à l'autre. Ainsi, si des différences existaient entre des individus, elles ne seraient pas liées à la latéralité. Cette absence de significativité, permet de considérer qu'il est possible d'utiliser indifféremment des humérus gauches ou droits, ce qui nous permet d'augmenter l'échantillon d'étude. Cette conclusion confirme ce que nous avons observé pour un petit échantillon d'enfants archéologiques, pour lesquels la micro-architecture osseuse ne montrait pas d'asymétrie gauche-droite (Colombo *et al.* 2013).

Cependant, même si ces différences ne sont pas significatives, elles sont tout de même plus marquées chez les adolescents. L'utilisation prédominante d'un membre par rapport à l'autre s'acquiert avec l'âge. Une asymétrie des membres a déjà été relevée pendant la croissance et peut être mise en relation avec une utilisation intense d'un membre par rapport à l'autre (Blackburn 2011). Deux hypothèses peuvent découler de ces observations et considérations : soit la latéralité n'est pas marquée au niveau des variables mesurées ici ou plus généralement, de la micro-architecture osseuse trabéculaire ; soit cette différence existe réellement au sein de la micro-architecture et, dans ce cas, c'est la constitution de l'échantillon qui vient masquer les différences effectives. En effet, nous n'avons aucune connaissance du membre dominant, gauche ou droit, de ces individus, même s'il existe une nette majorité de droitiers dans les populations européennes.

13.2. Evolution en fonction de l'âge

13.2.1. BV/TV

Il semble que le ratio BV/TV tende à diminuer en fonction de l'âge calendaire des individus et cela pour les quatre volumes d'intérêt, selon une fonction de type puissance (Figure 62). Sur l'ensemble des âges considérés, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation négative statistiquement significative pour les quatre VOI. Le ratio volumique diminue à mesure que l'âge augmente, et cela pour les quatre VOI (Tableau 36).

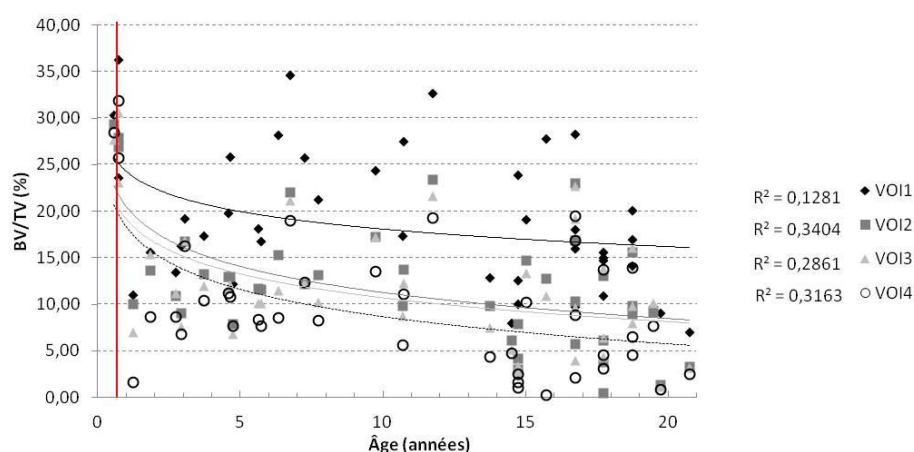


Figure 62 – Distribution des mesures de BV/TV en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés (la ligne rouge représente la naissance).

Lorsque l'on s'intéresse à l'évolution du ratio volumique entre les différents VOI, on constate une diminution de ce ratio à mesure que l'on s'éloigne de la physe. De VOI1 à VOI4, BV/TV prend des valeurs allant de 18,4 à 7,5 % (Tableau 36). En effet, l'os trabéculaire de VOI1 est plus récemment formé que celui contenu dans les volumes inférieurs. De plus, la comparaison deux à deux des valeurs mesurées pour chaque volume sur toute la période de croissance considérée, montre que la diminution intra-osseuse de BV/TV est statistiquement significative (Tableau 37).

Tableau 36 - Analyse de l'effet de l'âge sur BV/TV (n : nombre d'individus, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en pourcentage. CC : coefficient de corrélation de Pearson, † indique qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Spearman et p-valeur associée. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période de croissance	n	VOI1					VOI2			
		m	σ	CC	p		m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	19,03	7,90	-0,583	n.s.		15,99	7,39	-0,724	0,028
Enfance ([3-13[ans)	13	23,36	6,55	0,385	n.s.		14,08	4,44	0,426	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	15,15	6,05	-0,243	n.s.		8,79	5,69	-0,128	n.s.
Toutes	43	18,71	7,50	-0,395†	0,009		12,20	6,84	-0,482†	0,0004
Période de croissance	n	VOI3					VOI4			
		m	σ	CC	p		m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	15,40	8,04	-0,667	0,049		13,69	10,26	-0,602	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	12,68	4,51	0,431	n.s.		10,98	4,19	0,310	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	8,62	5,93	0,016	n.s.		6,40	5,64	0,077	n.s.
Toutes	43	11,35	7,01	-0,433†	0,002		9,51	7,50	-0,425†	0,001

Lors de la petite enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation négative entre BV/TV et l'âge des individus. Cependant cette relation est significative uniquement pour VOI2 et VOI3 (Tableau 36). De plus, lorsque l'on compare deux à deux les différents VOI, aucune

différence significative n'est relevée entre les VOI, et même entre les VOI les plus éloignés (Tableau 37).

Lors de l'enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation linéaire assez faible entre BV/TV et l'âge des individus. Il y aurait donc une augmentation de la quantité osseuse pendant cette période. Cependant aucune de ces relations n'est statistiquement significative (Tableau 36). La diminution de BV/TV entre les différents VOI, pendant cette période de la croissance, est toujours observée (Tableau 36) et les différences entre les valeurs mesurées d'un volume à un autre sont toutes statistiquement significatives (Tableau 37).

Lors de l'adolescence, les coefficients de corrélation mettent en évidence une légère relation négative entre BV/TV et l'âge des individus pour VOI1 et VOI2 et une relation quasi nulle pour VOI3 et VOI4. Cependant, aucune de ces relations n'est significative (Tableau 36). La diminution de BV/TV entre les différents VOI, pendant l'adolescence, est toujours observée (Tableau 36). Les différences entre les valeurs mesurées d'un volume à un autre sont toutes statistiquement significatives (Tableau 37).

Tableau 37 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs BV/TV mesurées sur les différents volumes d'intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance (les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Période	VOI1-2	VOI1-3	VOI1-4	VOI2-3	VOI2-4	VOI3-4
Petite enfance	0,069	0,093	0,069	0,674	0,093	0,207
Enfance	0,001	0,001	0,001	0,002	0,002	0,004
Adolescence	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,012	< 0,0001	0,001
Toutes	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,005	< 0,0001	< 0,0001

En comparant les ratios volumiques entre les différentes périodes de la croissance, on observe (pour les quatre VOI) une diminution significative de BV/TV entre l'enfance et l'adolescence. Entre la petite enfance et l'enfance, la diminution observée n'est pas significative. Une particularité est relevée pour VOI1 pour lequel une augmentation de BV/TV se voit entre la petite enfance et l'enfance (même si elle n'est pas statistiquement significative) (Figure 63). Dans notre corpus, la croissance prénatale n'est représentée que par un seul individu. Il semble que, pour ce fœtus, les valeurs du ratio volumique soient plus grandes encore, puisque situées à l'extrémité supérieure de la variabilité de la petite enfance (Figure 63).

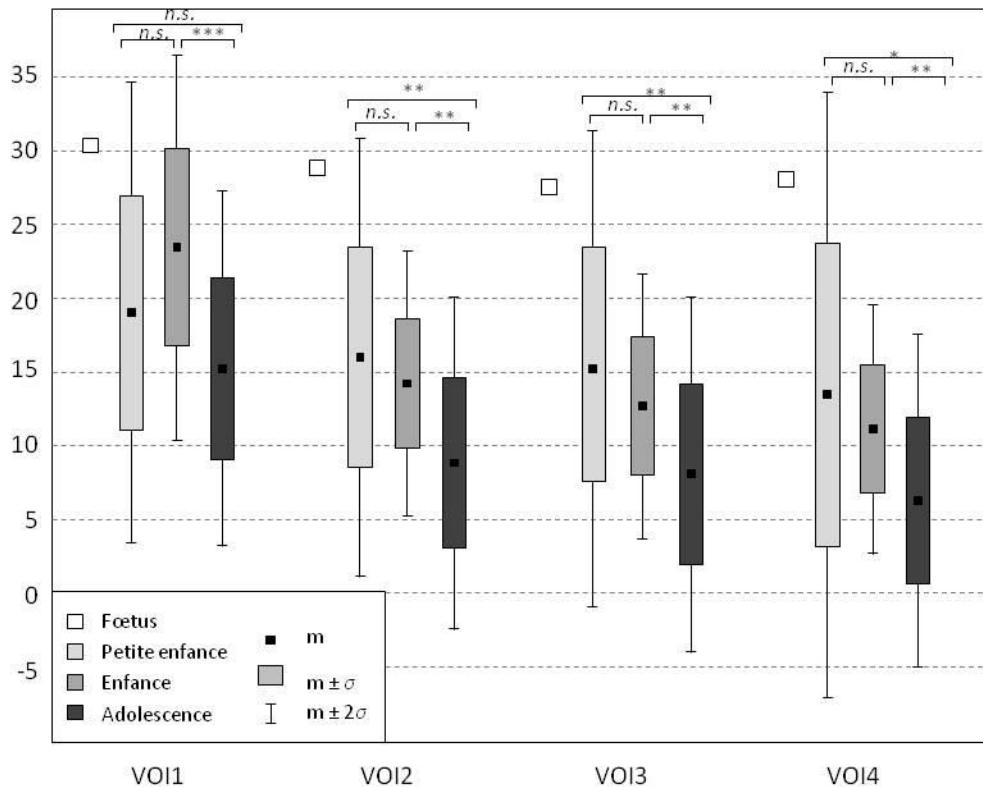


Figure 63 – Evolution de BV/TV en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés (BV/TV est exprimé en pourcentage, m : moyenne, σ : écart-type, $n.s.$: non significatif, * : $0,01 < p < 0,05$, ** : $0,001 < p < 0,01$, *** : $p < 0,001$).

13.2.2. Tb.Le

Sur l'ensemble de la période de croissance humaine, il semble que pour les quatre volumes d'intérêt, la longueur trabéculaire augmente avec l'âge de façon non linéaire (Figure 64). Les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation positive statistiquement significative, même si cette relation est relativement faible. Pour les quatre VOI, Tb.Le augmente avec l'âge (Tableau 38).

Lorsque l'on s'intéresse à l'évolution de la longueur trabéculaire entre les différents VOI, on constate que les variations de longueur d'un volume à un autre sont très légères, il n'y a pas d'augmentation graduelle de la longueur des trabécules osseuses à mesure que l'on s'éloigne de la physe. Les moyennes des quatre VOI sont comprises entre 0,315 et 0,332 mm (Tableau 38). De plus, la comparaison deux à deux des valeurs mesurées pour chaque volume sur toute la période de croissance considérée montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les mesures de Tb.Le (Tableau 39).

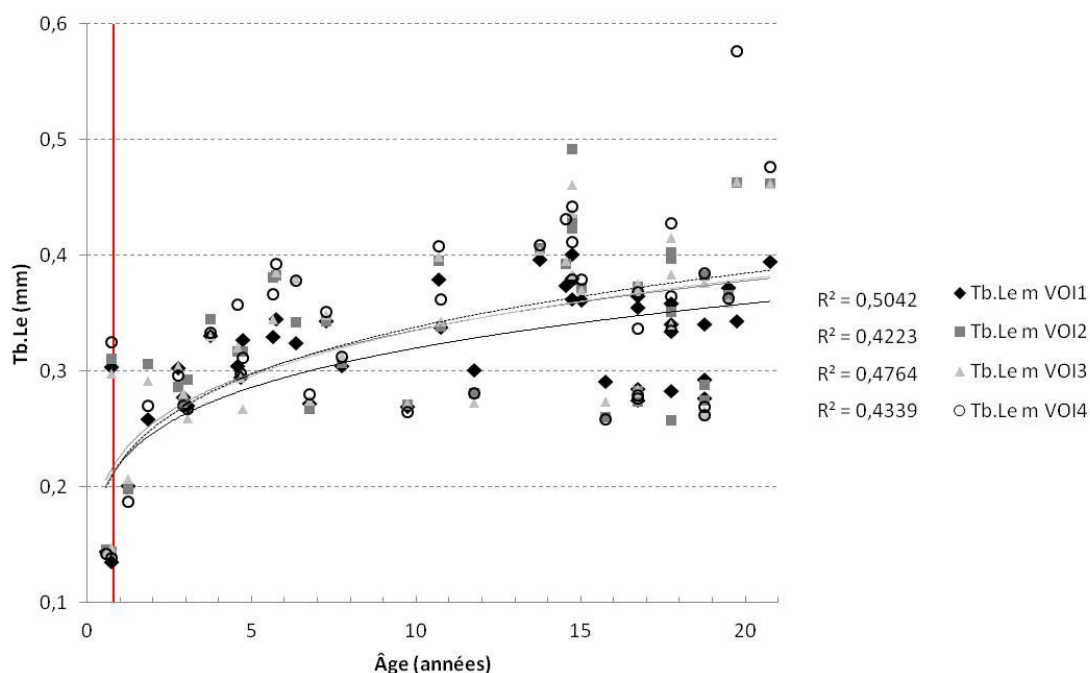


Figure 64 - Distribution des mesures de Tb.Le en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés (la ligne rouge représente la naissance).

Tableau 38 - Analyse de l'effet de l'âge sur Tb.Le (n : nombre d'individus, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. CC : coefficient de corrélation de Pearson, † indique qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Spearman et *p*-valeur associée. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période de croissance	n	VOI1				VOI2			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	0,260	0,063	0,646	n.s.	0,270	0,066	0,614	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	0,322	0,028	0,292	n.s.	0,333	0,040	-0,015	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	0,342	0,042	-0,266	n.s.	0,368	0,071	-0,100	n.s.
Toutes	43	0,315	0,058	0,468†	0,002	0,332	0,076	0,425†	0,005

Période de croissance	n	VOI3				VOI4			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	0,265	0,060	0,620	n.s.	0,261	0,067	0,552	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	0,329	0,046	0,132	n.s.	0,336	0,047	-0,094	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	0,369	0,066	-0,064	n.s.	0,372	0,080	0,079	n.s.
Toutes	43	0,322	0,090	0,401†	0,008	0,326	0,097	0,373†	0,014

Lors de la petite enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation positive entre Tb.Le et l'âge des individus. Ce résultat indiquerait une augmentation de la longueur des trabécules spécifiquement pendant cette période. Cependant cette relation n'est significative pour aucun des volumes d'intérêt (Tableau 38). De plus, lorsque l'on compare deux à deux les

différents VOI, aucune différence significative n'est relevée, et cela, même entre les VOI les plus éloignés (Tableau 39).

Lors de l'enfance, les coefficients de corrélation entre Tb.Le et l'âge des individus sont proches de 0. Il n'y a donc pas de relation linéaire entre la longueur trabéculaire et l'âge pendant cette période (Tableau 38). Il existe tout de même une différence significative de la longueur des trabécules osseuses entre les VOI1 et VOI3 avec VOI4 (Tableau 39). Pendant cette période, il semble donc que les trabécules s'allongent.

Lors de l'adolescence, les coefficients de corrélation entre Tb.Le et l'âge sont proches de 0. Il ne semble pas non plus y avoir de relation entre l'âge et la longueur trabéculaire pour cette période (Tableau 38). Une légère augmentation de Tb.Le entre les différents VOI, pendant l'adolescence, est observée (Tableau 38). Cependant, les différences entre les valeurs mesurées d'un volume à un autre ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 39).

Tableau 39 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Le mesurées sur les différents volumes d'intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance (les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Période	VOI1-2	VOI1-3	VOI1-4	VOI2-3	VOI2-4	VOI3-4
Petite enfance	0,212	0,325	0,79	0,479	0,193	0,504
Enfance	0,091	0,419	0,023	0,586	0,131	0,019
Adolescence	0,101	0,221	0,552	0,972	0,6	0,634
Toutes	0,075	0,279	0,463	0,116	0,173	0,507

En comparant Tb.Le entre les différentes périodes de la croissance, on observe une augmentation significative entre la petite enfance et l'enfance pour VOI1 et VOI4. Il en est de même pour les quatre VOI, entre la petite enfance et l'adolescence. L'augmentation observée entre l'enfance et l'adolescence, n'est significative pour aucun des VOI (Figure 65). Dans notre corpus, la croissance prénatale n'est représentée que par un seul individu. Et il semble que les valeurs de Tb.Le soient très petites, puisque situées à l'extrémité inférieure de la variabilité de la petite enfance (Figure 65).

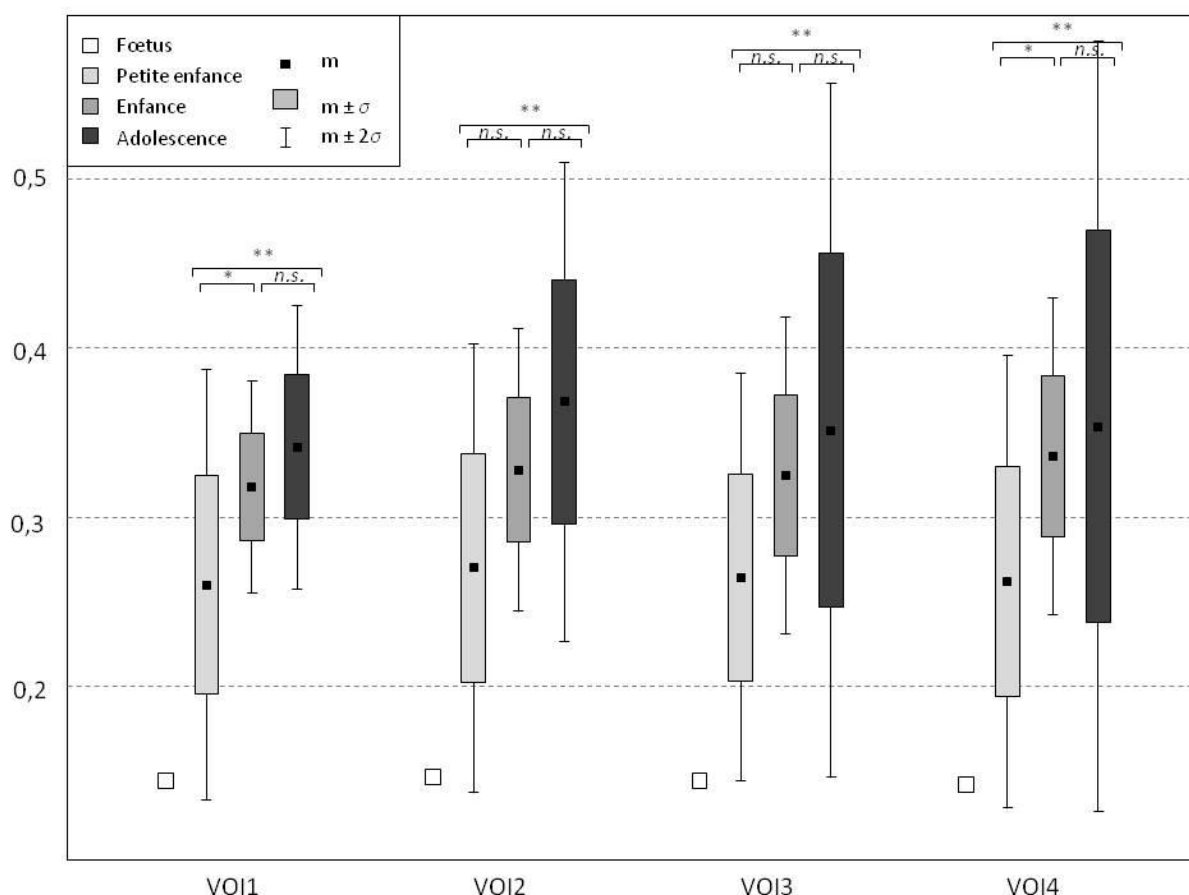


Figure 65 - Evolution de Tb.Le en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés (Tb.Le est exprimé en mm, m : moyenne, σ : écart-type, n.s. : non significatif, * : $0,01 < p < 0,05$, ** : $0,001 < p < 0,01$, *** : $p < 0,001$).

13.2.3. Tb.Th

Sur l'ensemble de la période de croissance humaine, il semble que pour les VOI1, VOI2 et VOI3, l'épaisseur trabéculaire augmente avec l'âge (Figure 66). Les coefficients de corrélation mettent en évidence, pour ces trois volumes, une relation non linéaire statistiquement significative. Cette relation est la plus forte pour VOI1 et diminue pour les autres volumes, jusqu'à devenir non significative pour VOI4 ; les coefficients de corrélation prennent des valeurs entre 0,61 et 0,18 (Tableau 40).

Lorsque l'on s'intéresse à l'évolution de Tb.Th entre les différents VOI, on constate une diminution de l'épaisseur trabéculaire de VOI1 à VOI4, de 102 à 92 μm en moyenne (Tableau 40). De plus, la comparaison deux à deux des valeurs mesurées pour chaque volume, sur toute la période de croissance considérée, montre que ces différences sont significatives entre VOI1 et les autres volumes (Tableau 41).

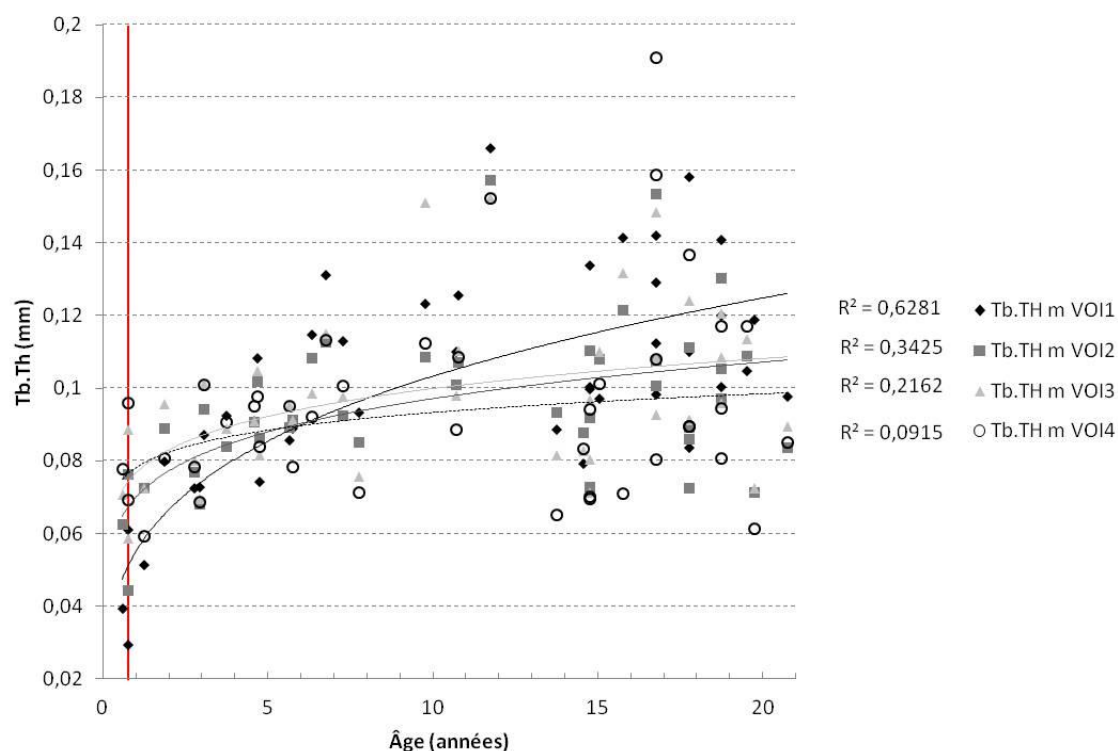


Figure 66 - Distribution des mesures de Tb.Th en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés (la ligne rouge représente la naissance).

Tableau 40 - Analyse de l'effet de l'âge sur Tb.Th (n : nombre d'individus, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. CC : coefficient de corrélation de Pearson, † indique qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Spearman et *p*-valeur associée. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période de croissance	n	VOI1				VOI2			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	0,068	0,021	0,839	0,009	0,076	0,015	0,547	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	0,108	0,025	0,720	0,008	0,102	0,020	0,640	0,025
Adolescence (≥ 13 ans)	21	0,113	0,021	0,176	n.s.	0,103	0,023	-0,063	n.s.
Toutes	43	0,102	0,029	0,605†	< 0,0001	0,097	0,023	0,396†	0,009
Période de croissance	n	VOI3				VOI4			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	0,082	0,014	0,399	n.s.	0,081	0,015	0,318	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	0,101	0,020	0,595	0,041	0,099	0,020	0,562	0,046
Adolescence (≥ 13 ans)	21	0,106	0,031	0,076	n.s.	0,098	0,033	0,145	n.s.
Toutes	43	0,098	0,031	0,335†	0,029	0,092	0,030	0,181†	n.s.

Lors de la petite enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation positive entre Tb.Th et l'âge des individus. Le coefficient est le plus élevé pour VOI1 et décroît jusqu'à VOI4. Cette relation est significative uniquement pour VOI1. Il existe donc une augmentation de l'épaisseur des trabécules spécifiquement pendant cette période, et uniquement pour VOI1

(Tableau 40). Pendant cette période, l'épaisseur trabéculaire augmente de VOI1 à VOI4, passant de 68 à 81 μm en moyenne. Et en comparant deux à deux les différents VOI mesurés, ces différences sont significatives entre VOI1 et VOI3 et entre VOI2 et VOI3 (Tableau 41).

Lors de l'enfance, les coefficients de corrélation entre Tb.Th et l'âge des individus montrent une relation positive. Le coefficient est le plus élevé pour VOI1 et décroît jusqu'à VOI4. La relation linéaire observée reste significative pour les quatre VOI attestant ainsi d'une augmentation de l'épaisseur trabéculaire pendant cette période (Tableau 40). Contrairement à la période de la petite enfance, l'épaisseur trabéculaire diminue à mesure que l'on s'éloigne de la physe. De VOI1 à VOI4, l'épaisseur des trabécules décroît de 108 à 99 μm en moyenne. Il semble que cette diminution observée soit significative seulement entre VOI1 et VOI2 et entre VOI1 et VOI4 (Tableau 41).

Lors de l'adolescence, les coefficients de corrélation, entre Tb.Th et l'âge des individus, sont proches de 0. Il semble donc que pendant cette période, pour les quatre volumes d'intérêt, l'épaisseur trabéculaire n'augmente plus avec l'âge (Tableau 40). On observe à nouveau une diminution de l'épaisseur de VOI1 à VOI4, de 113 à 98 μm en moyenne (Tableau 40). Cependant, les différences entre les valeurs mesurées sont significatives uniquement entre VOI3 et VOI4 (Tableau 41).

Tableau 41 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Th mesurées sur les différents volumes d'intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance (les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Période	VOI1-2	VOI1-3	VOI1-4	VOI2-3	VOI2-4	VOI3-4
Petite enfance	0,081	0,019	0,078	0,009	0,313	0,681
Enfance	0,028	0,133	0,006	0,807	0,279	0,064
Adolescence	0,311	0,133	0,055	0,245	0,075	0,019
Toutes	0,046	0,013	0,033	0,006	0,172	0,972

En comparant Tb.Th entre les différentes périodes de la croissance, on observe une augmentation significative entre la petite enfance et l'enfance de VOI1 à VOI4. Entre l'enfance et l'adolescence les valeurs d'épaisseur restent sensiblement les mêmes quel que soit le VOI observé, aucune différence n'est significative. Entre la petite enfance et l'adolescence, l'augmentation d'épaisseur est significative pour VOI1, VOI2 et VOI3, notamment pour VOI1 dont l'épaisseur passe de 68 à 113 μm (Figure 67). Dans notre corpus, la croissance prénatale n'est représentée que par un seul individu. Tb.Th entre dans la variabilité inférieure de la petite enfance pour VOI1 et VOI2 (Figure 67).

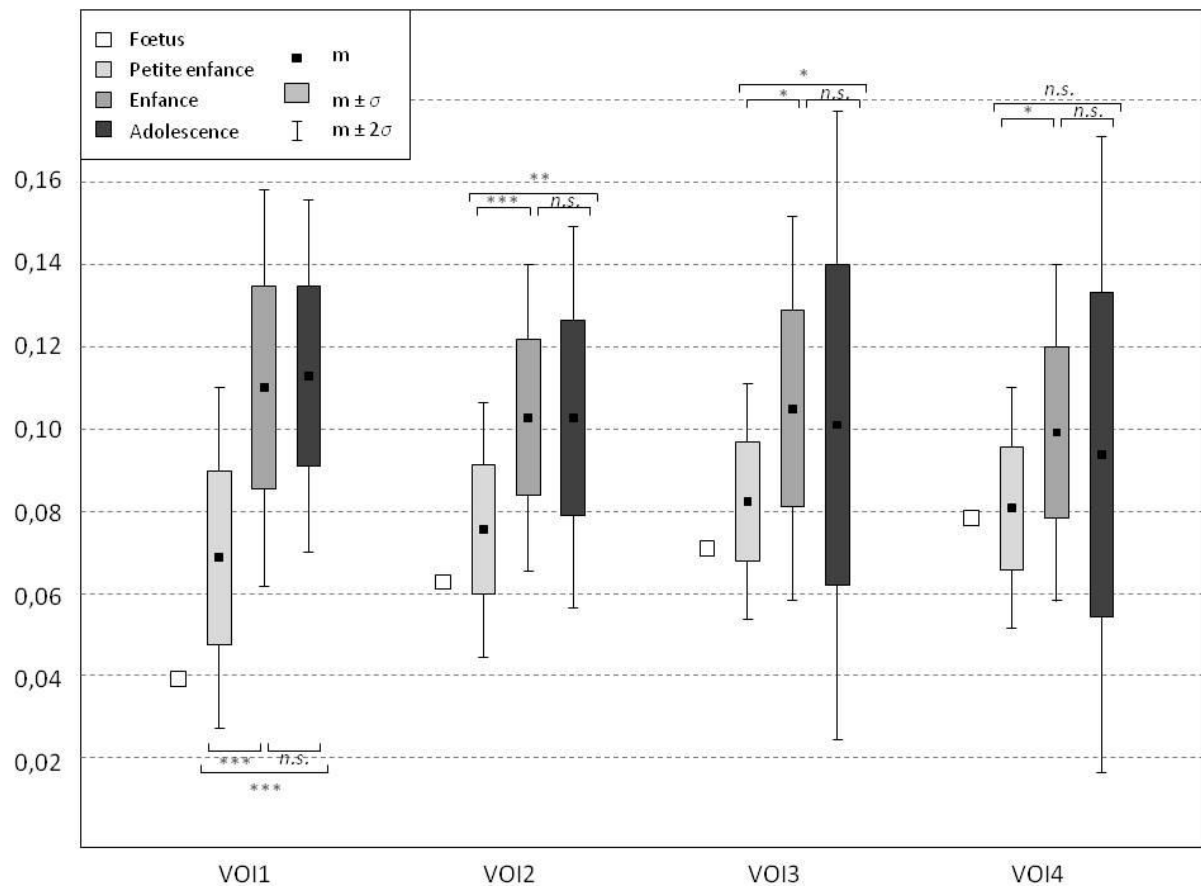


Figure 67 - Evolution de Tb.Th en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés (Tb.Th est exprimé en mm, m : moyenne, σ : écart-type, n.s. : non significatif, * : $0,01 < p < 0,05$, ** : $0,001 < p < 0,01$, *** : $p < 0,001$).

13.2.4. Tb.N

Sur l'ensemble de la période de croissance humaine, il semble que pour tous les VOI mesurés Tb.N diminue avec l'âge (Figure 68). Les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation non linéaire statistiquement significative. Cette relation est la plus forte pour VOI1 et diminue pour les autres volumes, les coefficients de corrélation prennent des valeurs entre -0,82 et -0,68 (Tableau 42).

Lorsque l'on s'intéresse à l'évolution de Tb.N entre les différents VOI, on constate une diminution du nombre de trabécules, de VOI1 à VOI4, de 145 à 78 mm^{-3} en moyenne (Tableau 42). De plus, la comparaison deux à deux des valeurs mesurées pour chaque volume, sur toute la période de croissance considérée, montre que ces différences sont significatives entre chacun des quatre VOI, les uns avec les autres (Tableau 43).

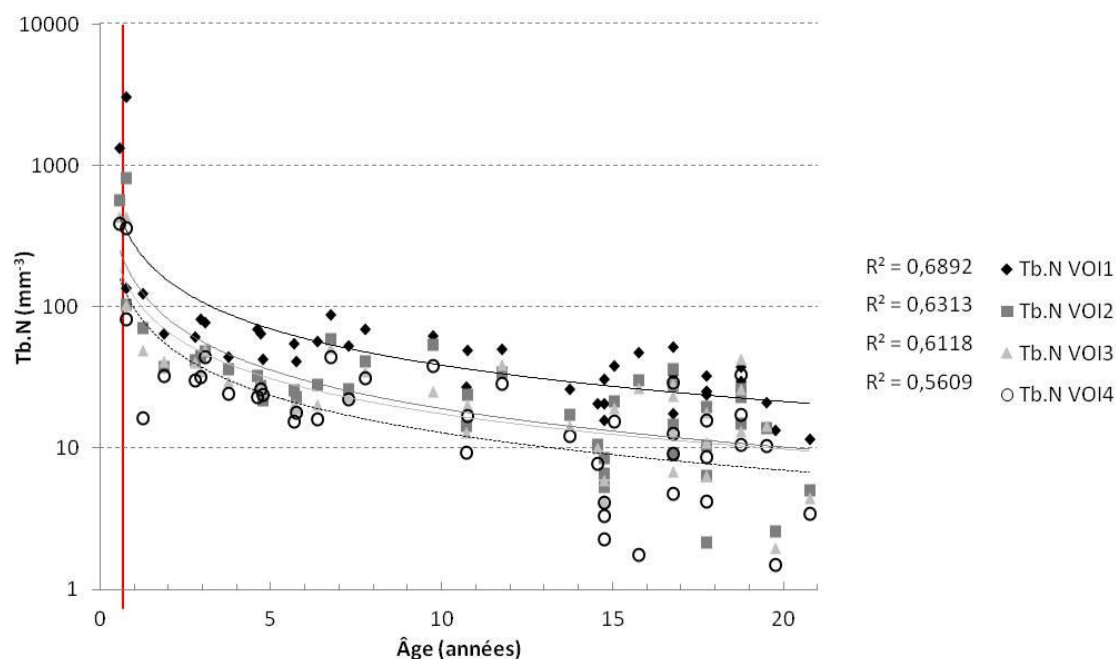


Figure 68 - Distribution des mesures de Tb.N en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés (la ligne rouge représente la naissance, les valeurs pour les individus les plus jeunes étant très élevées, l'axe représentant Tb.N est en échelle logarithmique).

Tableau 42 - Analyse de l'effet de l'âge sur Tb.N (n : nombre d'individus, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm^3 . CC : coefficient de corrélation de Pearson, † indique qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Spearman et p -valeur associée. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période de croissance	n	VOI1				VOI2			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	452,2	1042,8	-0,802†	0,022	149,0	268,2	-0,755†	0,037
Enfance ([3-13[ans)	13	55,0	15,7	-0,355	n.s.	29,6	11,3	-0,073	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	27,6	10,4	-0,235	n.s.	14,7	9,6	-0,096	n.s.
Toutes	43	144,9	491,0	-0,821†	< 0,0001	57,5	144,7	-0,750†	< 0,0001

Période de croissance	n	VOI3				VOI4			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	97,1	136,7	-0,755†	0,037	77,1	114,7	-0,467†	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	26,5	10,3	0,023	n.s.	24,0	9,6	-0,003	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	14,6	10,4	0,093	n.s.	10,3	8,6	0,142	n.s.
Toutes	43	43,8	89,1	-0,679†	< 0,0001	36,2	77,7	-0,676†	< 0,0001

Lors de la petite enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation négative entre Tb.N et l'âge des individus. Cette relation non linéaire est significative pour les VOI1 à VOI3. Le coefficient est le plus élevé pour VOI1 et décroît jusqu'à VOI4. Il existe donc une diminution du nombre de trabécules par millimètre cube spécifiquement pendant cette période (Tableau 42). Pendant cette période, Tb.N diminue de VOI1 à VOI4, passant de 452 à 115 mm^{-3} en moyenne. Et en comparant deux à deux les différents VOI mesurés, cette diminution est significative entre les différents VOI, sauf entre VOI2 et VOI3 (Tableau 43).

Lors de l'enfance, les coefficients de corrélation entre Tb.N et l'âge des individus sont proches de 0, sauf pour VOI1 même si la faible relation négative mise en évidence n'est pas significative (Tableau 42). Ainsi, il semble que, pendant cette période, le nombre de trabécules ne varie plus en fonction de l'âge. Comme dans la période de la petite enfance, le nombre de trabécules diminue à mesure que l'on s'éloigne de la physe. De VOI1 à VOI4, Tb.N diminue de 55 à 24 mm⁻³. Les différences observées entre les volumes sont significatives entre tous les VOI (Tableau 43).

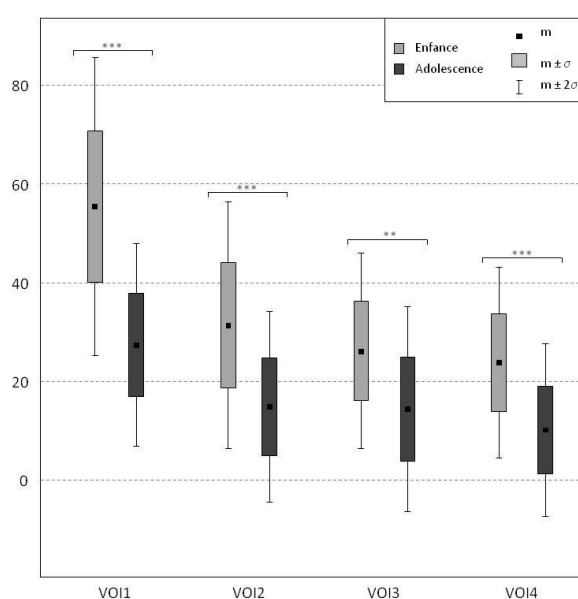
Les mêmes observations que pour l'enfance sont faites pendant l'adolescence. Les coefficients de corrélation, entre Tb.N et l'âge des individus, sont proches de 0, sauf pour VOI1 montrant une faible relation linéaire non significative. Le nombre de trabécules ne varie pas non plus pendant cette période de la croissance (Tableau 42). On observe également une diminution de Tb.N de VOI1 à VOI4, de 28 à 10 mm⁻³ en moyenne. Cette diminution est cependant moins importante que pour les autres périodes de la croissance (Tableau 42). Cependant, les différences entre les valeurs mesurées sont significatives entre tous les VOI (Tableau 43).

Tableau 43 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.N mesurées sur les différents volumes d'intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance (les *p*-valeurs en gras présentent les différences significatives).

Période	VOI1-2	VOI1-3	VOI1-4	VOI2-3	VOI2-4	VOI3-4
Petite enfance	0,004	0,004	0,003	0,213	0,009	0,005
Enfance	0,001	0,001	0,001	0,016	0,002	0,033
Adolescence	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	0,011	0,0007	0,0001
Toutes	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	< 0,0001	< 0,0001

En comparant Tb.N entre les différentes périodes de la croissance, on observe une diminution significative entre la petite enfance et l'enfance, l'enfance et l'adolescence et entre la petite enfance et l'adolescence, de VOI1 à VOI4 (Figure 69).

Figure 69 - Evolution de Tb.N entre l'enfance et l'adolescence pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés (Tb.N est exprimé en mm⁻³, m : moyenne, σ : écart-type, n.s. : non significatif, * : 0,01 < *p* < 0,05, ** : 0,001 < *p* < 0,01, * : *p* < 0,001 – la période de la petite enfance n'est pas représentée ici du fait des très grandes valeurs de Tb.N qui masquaient les répartitions des autres périodes de la croissance).**



13.2.5. Conn.D

Sur l'ensemble de la période de croissance humaine, il semble qu'il n'y ait pas de relation entre l'âge et la connectivité du tissu osseux trabéculaire, et cela quel que soit le VOI considéré (Figure 70). En effet, les coefficients de corrélation sont, pour les quatre volumes d'intérêt, proches de 0 (Tableau 44).

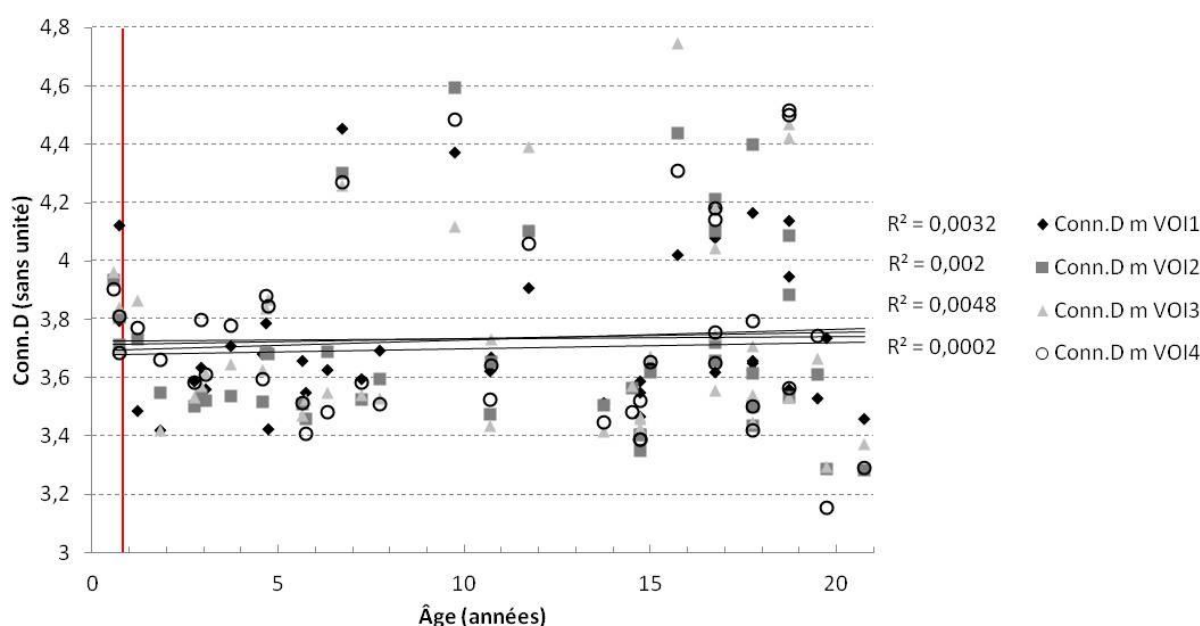


Figure 70 - Distribution des mesures de Conn.D en fonction de l'âge pour les quatre VOI sélectionnés (la ligne rouge représente la naissance).

Lorsque l'on s'intéresse à l'évolution de Conn.D entre les différents VOI, aucune différence significative n'est observée (Tableau 45). La valeur de Conn.D reste toujours autour de 3,7 ; autrement dit en moyenne, il y a 3,7 trabécules reliées à chaque nœud du réseau trabéculaire (Tableau 44).

Tableau 44 - Analyse de l'effet de l'âge sur Conn.D (n : nombre d'individus, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés sans unité CC : coefficient de corrélation de Pearson, \dagger indique qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Spearman et p-valeur associée. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période de croissance	n	VOI1				VOI2			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	3,663	0,219	-0,390	n.s.	3,611	0,118	-0,878	0,004
Enfance ([3-13[ans)	13	3,721	0,259	0,149	n.s.	3,681	0,261	0,240	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	3,730	0,245	0,155	n.s.	3,695	0,354	0,002	n.s.
Toutes	43	3,735	0,257	0,057	n.s.	3,702	0,319	0,044	n.s.

Période de croissance	n	VOI3				VOI4			
		m	σ	CC	p	m	σ	CC	p
Petite enfance ([0-3[ans)	8	3,648	0,151	-0,521	n.s.	3,712	0,088	-0,194	n.s.
Enfance ([3-13[ans)	13	3,729	0,311	0,246	n.s.	3,754	0,338	0,265	n.s.
Adolescence (≥ 13 ans)	21	3,736	0,413	0,069	n.s.	3,719	0,401	0,108	n.s.
Toutes	43	3,645	0,661	-0,104	n.s.	3,646	0,657	-0,131	n.s.

Lors de la petite enfance, les coefficients de corrélation mettent en évidence une relation négative entre Conn.D et l'âge des individus. Cette relation linéaire est significative uniquement pour VOI2. La connectivité du réseau trabéculaire y diminue avec l'âge (Tableau 44). Pendant cette période, Conn.D augmente légèrement de VOI2 à VOI4. Cependant aucune différence significative n'est montrée entre les différents volumes (Tableau 45).

Lors de l'enfance, les coefficients de corrélation entre Conn.D et l'âge des individus sont proches de 0,25 attestant d'une légère relation positive, cependant non significative, et cela pour les quatre VOI (Tableau 44). Pendant cette période, la connectivité semble ne pas réellement évoluer avec l'âge. Comme dans la période de la petite enfance, Conn.D augmente légèrement de VOI2 à VOI4. Cependant aucune différence significative n'est montrée entre les différents volumes (Tableau 45).

Les mêmes observations que pour l'enfance sont faites pendant l'adolescence. Les coefficients de corrélation, entre Conn.D et l'âge des individus, sont faibles, voire proche de 0, pouvant montrer une faible relation positive mais non significative. La connectivité trabéculaire ne varie pas non plus pendant cette période de la croissance. Conn.D prend des valeurs proches de 3,7 quel que soit le volume d'intérêt considéré (Tableau 44). Cependant, les différences entre les valeurs mesurées ne sont pas significatives (Tableau 45).

Tableau 45 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Conn.D mesurées sur les différents volumes d'intérêt en fonction de la période spécifique de la croissance (les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Période	VOI1-2	VOI1-3	VOI1-4	VOI2-3	VOI2-4	VOI3-4
Petite enfance	0,484	0,326	0,484	0,327	0,093	0,327
Enfance	0,6	0,382	0,382	0,552	0,972	0,807
Adolescence	0,23	0,566	0,768	0,106	0,498	0,97
Toutes	0,103	0,192	0,754	0,063	0,172	0,817

En comparant Conn.D entre les différentes périodes de la croissance, on n'observe aucune différence significative entre la petite enfance et l'enfance, entre l'enfance et l'adolescence et entre la petite enfance et l'adolescence pour les quatre volumes d'intérêt. Cependant, il est intéressant de noter que, même si dans notre corpus la croissance prénatale n'est représentée que par un seul individu, Conn.D du fœtus sort de la variabilité représentée pour la période de la petite enfance pour les VOI2, VOI3 et VOI4, positions pour lesquelles l'os est plus mature (Figure 71).

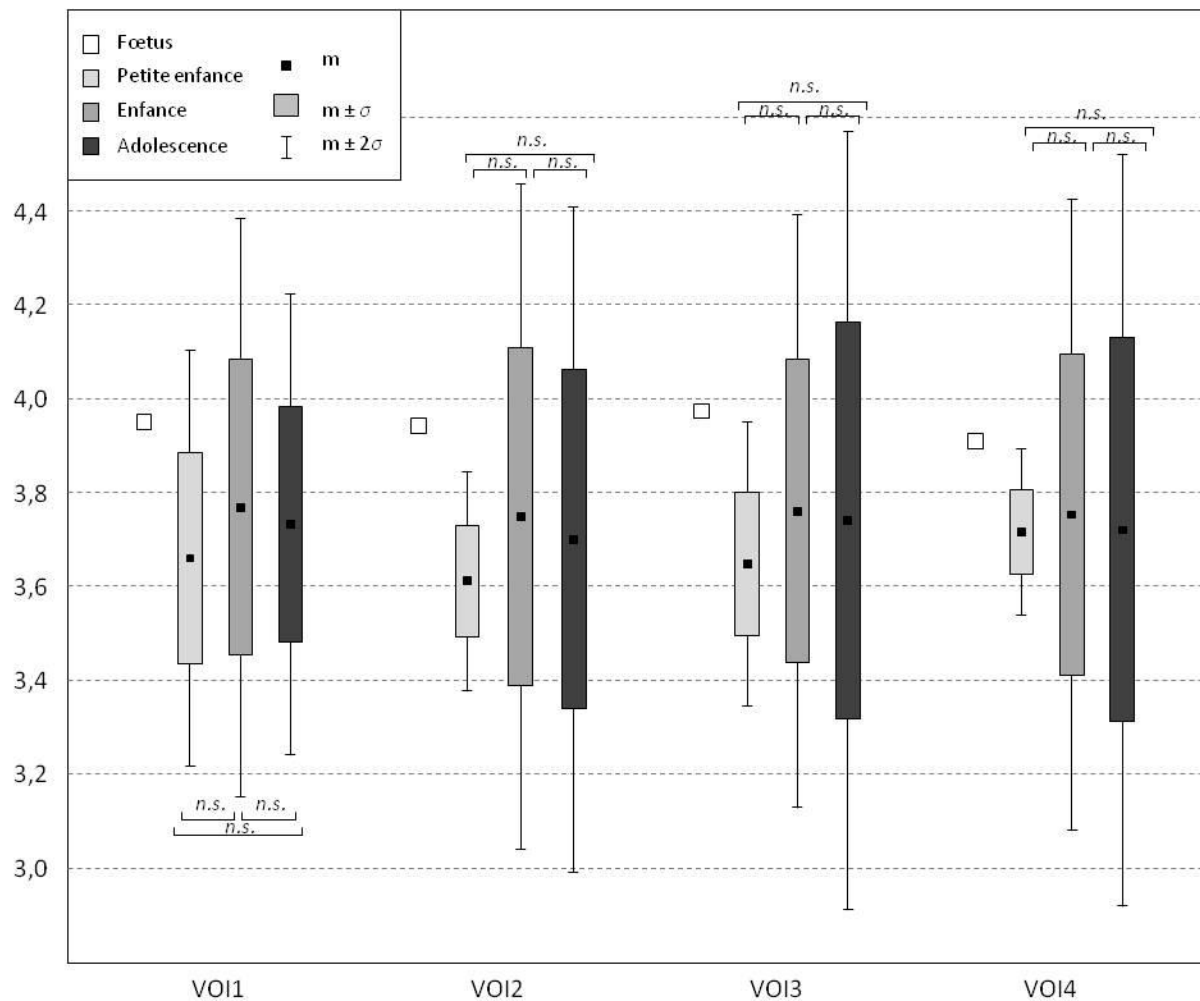


Figure 71- Evolution de Conn.D en fonction des différentes périodes de la croissance pour chacun des volumes d'intérêt sélectionnés (Conn.D est exprimé sans unité, m : moyenne, σ : écart-type, n.s. : non significatif, * : $0,01 < p < 0,05$, ** : $0,001 < p < 0,01$, *** : $p < 0,001$).

13.2.6. Synthèse : croissance et maturation de la micro-architecture osseuse trabéculaire

Globalement, nous observons une évolution générale des variables mesurées de la micro-architecture osseuse trabéculaire suivant une fonction de type puissance. Celle-ci se présente, selon la variable, sous la forme d'une courbe croissante ou décroissante possédant une branche parabolique ou tendant à se rapprocher d'une asymptote avec l'augmentation de l'âge, depuis la vie *in utero* jusqu'à la fin de la période de croissance. Le développement d'un individu commençant dès sa conception, nous considérons donc que l'âge 0 correspond au premier instant du développement de l'individu. Il semble que l'inflexion des courbes se produise aux alentours de la deuxième année de formation de l'individu, entraînant une augmentation ou une diminution très rapide de la valeur des différentes variables. Les corrélations significatives attestant d'une co-évolution non linéaire de la variable en fonction de l'âge sont, tout de même, relativement faibles prenant des valeurs absolues autour de 0,5.

Tb.N apparaît être la variable la mieux corrélée à l'âge, et met en évidence une décroissance extrême pendant les deux premières années de formation, de plusieurs milliers à une centaine de trabécules par millimètre cube. Tb.Th et Tb.Le augmentent avec l'âge. Les trabécules deviennent donc plus épaisses (passant d'environ 45 μm à 125 μm en moyenne) et plus grandes au cours du développement de l'individu (passant de 0,2 à 0,4 mm). Comme Tb.N, BV/TV diminue avec l'âge, (de 35 à 10 % en moyenne) le tissu osseux trabéculaire est donc moins dense avec l'âge au cours du développement. Conn.D, attestant de la connectivité du réseau trabéculaire, semble ne pas varier en fonction de l'âge, sa valeur reste proche de 3,7 en moyenne. Les corrélations sont généralement les plus fortes pour VOI1. Ce volume d'intérêt présente ainsi le lien le plus fort avec l'âge. Se situant directement sous la surface métaphysaire, il représente l'os le plus récemment formé par le cartilage de croissance. Ce tissu osseux trabéculaire « neuf » est très certainement moins (voire pas du tout) remodelé que l'os trabéculaire des VOI2, VOI3 et VOI4. Le VOI4 présente généralement les corrélations les plus faibles, voir des relations non significatives avec l'âge. L'os trabéculaire présent au sein de ce volume d'intérêt est le plus anciennement formé, puisque le plus éloigné de la surface métaphysaire. Il est donc plus soumis au remodelage. Les variations de sa micro-architecture sont certainement à mettre plus en relation avec le remodelage et l'influence du milieu extérieur qu'avec le processus de croissance lui-même.

Entre les différents volumes d'intérêt, on observe que pour toute la période de développement considérée BV/TV, Tb.Th et Tb.N diminuent. D'ailleurs, il paraît assez évident que le ratio volumique de l'os trabéculaire diminue puisque les trabécules sont moins nombreuses et moins épaisses. Les variations du ratio volumique et du nombre de trabécules sont significatives de proche en proche. Pour l'épaisseur trabéculaire, les différences significatives se situent entre le VOI1 (contenant l'os trabéculaire le plus récemment formé) et les trois autres volumes contenant un os trabéculaire plus « ancien » et donc plus remodelé. Tb.Le et Conn.D conservent des valeurs proches entre les différents VOI.

Sur une période de développement s'étalant de la vie *in utero* au début de l'âge adulte, il semble que le processus de croissance s'accompagne d'une augmentation de la longueur et de l'épaisseur des trabécules, d'une diminution du nombre de trabécules et de la proportion d'os trabéculaire. En revanche, la croissance semble n'avoir aucun effet sur la connectivité du tissu. La maturation osseuse, quant à elle, par le biais du modelage ou du remodelage, tend à faire diminuer le ratio volumique d'os trabéculaire, l'épaisseur et le nombre des trabécules, mais ne semble pas avoir d'effet sur la longueur des trabécules et sur la connectivité du tissu osseux trabéculaire.

Nous détaillons ci-après l'évolution de la micro-architecture osseuse trabéculaire selon les différentes périodes du développement post-natal (Figure 72).

- Pendant la petite enfance (Figure 72a), définie pour des âges calendaires compris entre 0 et 3 ans, on observe une décroissance du ratio volumique (pour les VOI2 et VOI3), une augmentation de l'épaisseur trabéculaire (seulement pour VOI1), une diminution du nombre de trabécules (sauf pour VOI4) et une diminution de la connectivité (uniquement pour VOI2). La longueur trabéculaire n'évolue pas pendant cette période du développement. Il n'y a pas de changements significatifs du ratio volumique, de la longueur trabéculaire et de la connectivité, entre les volumes d'intérêt. Pendant la petite enfance, la maturation osseuse (Figure 72a) semble impacter uniquement l'épaisseur (augmentant de 68 à 81 μm) et le nombre des trabécules (diminuant de 452 à 77 mm^{-3}).

- Entre la petite enfance et l'enfance (Figure 72a), la longueur et l'épaisseur trabéculaire augmentent (de 0,26 à 0,34 mm, et de 68 à 108 μm) mais le nombre de trabécules diminue (divisé de 8 à 3 fois selon le volume). Le ratio volumique et la connectivité de l'os trabéculaire ne semblent pas évoluer significativement.

- Pendant l'enfance (Figure 72a), il semble que la micro-architecture trabéculaire ne se modifie, sous l'effet de la croissance, que par son épaisseur trabéculaire et ceci quel que soit le volume d'intérêt considéré. Les corrélations entre les autres variables (BV/TV, Tb.Le, Tb.N et Conn.D) et l'âge ne sont pas significatives. D'un volume d'intérêt à un autre (Figure 72a et b), la maturation de l'os trabéculaire, par son remodelage, entraîne des variations significatives du ratio volumique (passant de 23 à 11 %), de l'épaisseur trabéculaire (de 108 à 99 μm), du nombre de trabécules (de 55 à 24 mm^{-3}) qui diminuent et de la longueur trabéculaire qui augmente (de 0,32 à 0,34 mm).

- Entre l'enfance et l'adolescence (Figure 72a), la connectivité du tissu osseux trabéculaire, la longueur et l'épaisseur des trabécules ne changent pas de manière significative. Seuls, le ratio volumique d'os trabéculaire (de 23 à 15 % pour la diminution la plus forte) et le nombre de trabécule (divisé par plus d'un facteur 2), diminuent.

- Pendant l'adolescence (Figure 72a), il apparaît qu'aucune relation entre les variables mesurées et l'âge ne soit significative. Il semble donc que le ratio volumique et la connectivité de l'os trabéculaire, l'épaisseur, la longueur et le nombre des trabécules, n'évoluent pas pendant cette période finale du développement. Cependant quelques changements sont notés entre les volumes d'intérêt. La maturation (Figure 72a) de l'os trabéculaire chez l'adolescent se limite à des modifications de ratio volumiques (de VOI1 à VOI4, il prend des valeurs comprises entre 15 et 6 %) et du nombre de trabécules (passant de 28 à 10 mm^{-3}). Les diminutions d'épaisseur sont significatives uniquement pour les VOI3 et VOI4 (prenant des valeurs entre 107 et 98 μm).

D'une manière générale, il semble que les caractéristiques micro-architecturales de l'os trabéculaire évoluent beaucoup pendant la petite enfance avec un remodelage peu actif. Pendant l'enfance, seule l'épaisseur trabéculaire modifie la micro-architecture, cependant un remodelage

existant entraîne des modifications de la plupart des variables. Enfin pendant l'adolescence, les variables micro-architecturales n'évoluent plus avec l'âge, et le remodelage n'intéresse plus que le ratio volumique et le nombre des trabécules.

En l'état actuel de notre travail, l'analyse monovariée des variables étudiées ne permet pas d'affirmer que la micro-architecture osseuse est un bon marqueur d'âge. Certes, il existe des corrélations avec l'âge, mais celles-ci n'expliquent pas suffisamment la variabilité mesurée pour en faire un moyen d'estimation. Par contre, il existe des différences dans l'évolution de la micro-architecture entre les différents volumes d'intérêts. Cette évolution de la micro-architecture au sein d'un même os pourrait être spécifique de la période de croissance. Une analyse multivariée permettrait, peut être, d'identifier et d'isoler des groupes d'individus en rapport avec la phase de croissance dans laquelle ils se trouvent.

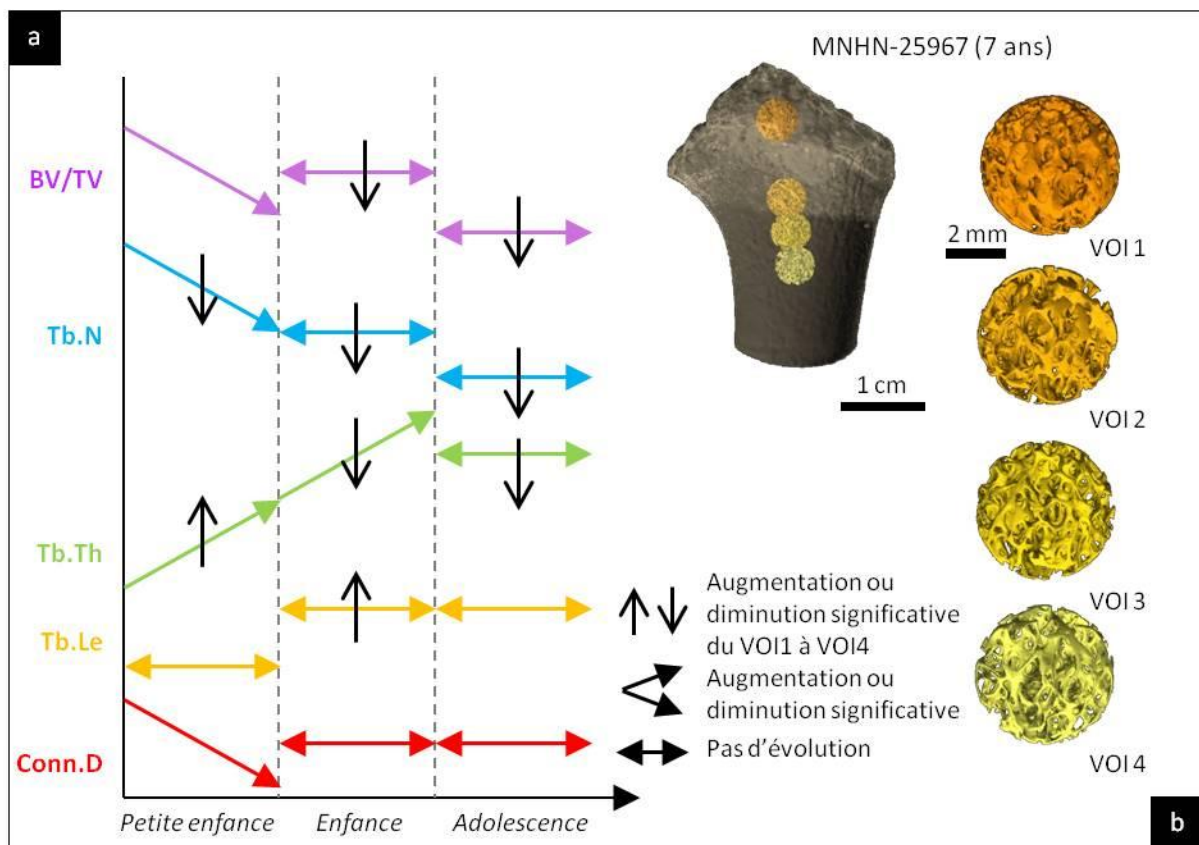


Figure 72 - Evolution de la micro-architecture osseuse trabéculaire pendant la croissance : (a) synthèse des tendances évolutives des différentes variables mesurées pendant et entre les périodes de croissance en fonction de l'augmentation de l'âge et entre les volumes d'intérêts (VOI), (b) reconstitutions 3D des quatre VOI du sujet 25967 de la collection du Muséum National d'Histoire Naturelle illustrant les changements micro-architecturaux entre les VOI pendant l'enfance.

13.3. Évolution en fonction du sexe

13.3.1. BV/TV

Sur toute la période de croissance analysée il apparaît qu'en moyenne le ratio volumique BV/TV des individus de sexe masculin soit plus élevé que celui des individus de sexe féminin (Figure 73), et cela pour les quatre volumes d'intérêt sélectionnés. De VOI1 à VOI4, pour les individus masculins, BV/TV prend des valeurs allant de 19,9 à 10,2 % ; pour les individus de sexe féminin, de 17,9 à 8,0 %. Cependant ces différences observées ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 46).

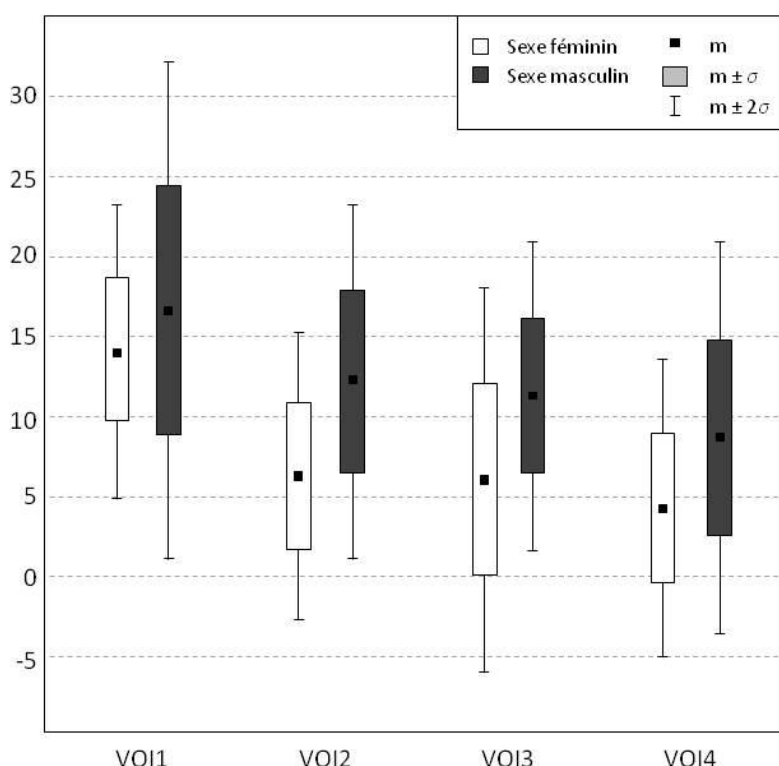


Figure 73 – Evolution de BV/TV en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné (m : moyenne, σ : écart-type, BV/TV est exprimé en pourcentage).

Les distributions des sous-échantillons entre les sexes pour l'enfance et l'adolescence ne sont pas statistiquement dissemblables. Il en est de même pour la petite enfance, cependant les échantillons étant de très petite taille, il convient de rester prudent dans les interprétations. Lors de la petite enfance, les ratios volumiques sont en moyenne plus grands chez les filles pour les VOI1 et VOI2. Il semble qu'il y ait une inversion de cette tendance pour les VOI3 et VOI4. Cependant ces variations ne sont pas statistiquement significatives. De plus les échantillons très réduits pour cette classe d'âge pour les deux sexes et les âges relativement différents pourraient être une cause des différences observées (Tableau 46).

Au cours de l'enfance, les valeurs relevées sur les individus masculins sont en moyenne plus importantes que celles des individus féminins. Cette différence tend à se réduire à mesure que l'on s'éloigne de la surface métaphysaire. Une inversion de cette tendance s'opère pour le VOI4. Cependant ces différences entre les deux sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 46). Lors de l'adolescence, les ratios volumiques masculins sont toujours plus élevés que les ratios féminins, et cela pour les quatre VOI. Cette différence entre les sexes est statistiquement significative pour VOI2 et VOI3 (Tableau 46).

Tableau 46 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur BV/TV (n : nombre d'individus, F : féminin, M : masculin, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en pourcentage. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$, p est alors mise en gras. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période	Sexe	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
			m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p
Petite enfance < 3 ans	F	3	21,10	13,34	0,60	15,60	10,56	0,76	12,52	9,13	0,90	11,34	12,71	0,96
	M	3	16,61	2,97		13,57	2,93		13,26	3,05		11,70	4,00	
Enfance [3-13[ans	F	4	23,84	6,84	0,53	14,51	6,02	0,77	13,49	5,58	0,89	12,07	5,58	0,94
	M	6	26,38	5,38		15,43	3,71		13,98	4,23		11,83	3,97	
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	14,07	4,54	0,36	6,23	4,52	0,01	6,45	6,04	0,04	4,54	4,65	0,07
	M	9	16,60	7,68		12,19	5,48		11,27	4,85		8,68	6,15	
Toutes	F	20	17,89	8,02	0,87	10,44	8,17	0,17	9,51	8,07	0,17	8,03	8,42	0,34
	M	18	19,86	7,73		13,50	4,63		12,50	4,37		10,23	5,19	

Les changements de ratio volumiques semblent différents en fonction du sexe des individus. Pour les sujets féminins, entre la petite enfance et l'enfance, il ne semble pas y avoir de changement important, les valeurs mesurées restant proches les unes des autres, et cela pour les quatre VOI (Tableau 46). Ceci est confirmé par la non significativité de ces différences (Tableau 47). Pour les sujets masculins, entre la petite enfance et l'enfance, les observations sont similaires aux individus de sexe féminin pour les VOI2, 3 et 4 (Tableau 46 et Tableau 47). Cependant une importante augmentation du ratio volumique, statistiquement significative, s'opère pour VOI1 (Tableau 46 et Tableau 47).

Entre l'enfance et l'adolescence, pour les filles, une importante décroissance du ratio volumique est observée pour les quatre VOI, et toujours de manière significative (Tableau 46 et Tableau 47). Pour les garçons, cette importante décroissance s'observe pour le VOI1 mais est plus modérée pour les VOI2, 3 et 4 (Tableau 46 et Tableau 47).

Tableau 47 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de BV/TV pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt (PE : petite enfance, E : enfance, A : adolescence ; les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Sexe	Périodes comparées	VOI1	VOI2	VOI3	VOI4
F	PE-E	0,73	0,87	0,87	0,92
	E-A	0,008	0,02	0,03	0,013
M	PE-E	0,02	0,48	0,8	0,97
	E-A	0,02	0,23	0,29	0,29

13.3.2. Tb.Th

Sur toute la période de croissance analysée il apparaît qu'en moyenne l'épaisseur trabéculaire est plus importante pour les sujets masculins que pour les sujets féminins, et cela pour les quatre volumes d'intérêt sélectionnés. Il apparaît également que les individus féminins présentent une variabilité d'épaisseur plus importante que les individus masculins (Figure 74). Les différences observées, entre les sexes, sont significatives pour les VOI2, VOI3 et VOI4. Tb.Th est supérieure à 102 μm pour le sexe masculin et inférieure à 102 μm pour le sexe féminin (Tableau 48).

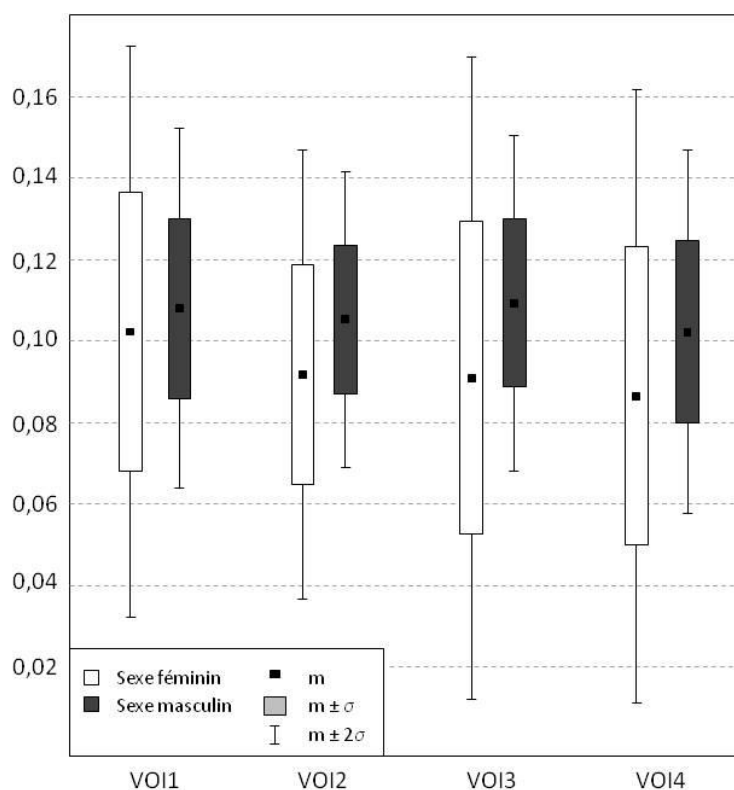


Figure 74 - Evolution de Tb.Th en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné (m : moyenne, σ : écart-type, Tb.Th est exprimé en mm).

Lors de la petite enfance, Tb.Th est en moyenne plus grand pour les garçons (toujours supérieur à 84 μm) que pour les filles (toujours inférieur à 67 μm). Cependant ces variations ne sont pas statistiquement significatives. De plus, les échantillons très réduits pour cette classe d'âge pour les deux sexes et les âges relativement différents pourraient être une cause des différences observées (Tableau 48).

Lors de l'enfance, les valeurs relevées sur les individus masculins sont en moyenne inférieures à celles des individus féminins. Cependant ces différences entre les deux sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 48).

Lors de l'adolescence, l'épaisseur trabéculaire plus élevée pour les individus féminins pour VOI1, prend des valeurs inférieures à celles des individus masculins pour VOI2, VOI3 et VOI4. Les différences observées entre les sexes sont significatives uniquement pour VOI3 (Tableau 48).

Tableau 48 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur Tb.Th (n : nombre d'individus, F : féminin, M : masculin, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$, p est alors mise en gras. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période	Sexe	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
			m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p
Petite enfance [0-3[ans	F	3	0,051	0,022	0,200	0,062	0,015	0,100	0,067	0,007	0,100	0,066	0,006	0,100
	M	3	0,084	0,010		0,085	0,009		0,090	0,011		0,090	0,011	
Enfance [3-13[ans	F	4	0,120	0,032	1,000	0,110	0,032	0,730	0,110	0,029	0,556	0,109	0,029	0,762
	M	6	0,115	0,016		0,105	0,008		0,113	0,020		0,103	0,009	
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	0,114	0,020	0,508	0,096	0,023	0,058	0,092	0,046	0,041	0,085	0,043	0,175
	M	9	0,111	0,024		0,112	0,021		0,113	0,021		0,105	0,031	
Toutes	F	20	0,102	0,035	0,964	0,092	0,027	0,049	0,091	0,039	0,035	0,086	0,037	0,029
	M	18	0,108	0,022		0,105	0,018		0,109	0,021		0,102	0,023	

Les changements d'épaisseur trabéculaire semblent différents en fonction du sexe des individus. Pour les individus de sexe féminin, pour les quatre VOI, il semble y avoir une forte augmentation de l'épaisseur entre la petite enfance et l'enfance, puis une légère diminution entre l'enfance et l'adolescence (Tableau 48). Cependant ces observations ne semblent pas être significatives, même si les *p-valeurs* entre petite enfance et enfance sont proches de 0,05 (Tableau 49). Pour les individus masculins, une augmentation entre petite enfance et enfance est observée pour les quatre VOI. Cette augmentation est uniquement significative pour VOI1 (Tableau 48 et Tableau 49). Entre enfance et adolescence, une légère diminution de l'épaisseur est observée pour VOI1. Pour VOI2, VOI3 et VOI4, l'épaisseur trabéculaire continue à augmenter. Cependant aucune de ces observations n'est statistiquement significative (Tableau 48 et Tableau 49).

Tableau 49 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Th pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt (PE : petite enfance, E : enfance, A : adolescence ; les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Sexe	Périodes comparées	VOI1	VOI2	VOI3	VOI4
F	PE-E	0,057	0,057	0,057	0,057
	E-A	1,000	0,316	0,343	0,138
M	PE-E	0,048	0,071	0,143	0,167
	E-A	0,797	0,518	0,518	0,955

13.3.3. Tb.Le

Sur toute la période de croissance analysée il apparaît qu'en moyenne la longueur trabéculaire est plus importante pour les sujets masculins que pour les sujets féminins pour VOI1, similaire entre les sexes pour VOI2 et plus importante pour les sujets féminins que les sujets masculins pour VOI4 (Figure 75 et Tableau 50). Globalement, de VOI1 à VOI4 la longueur trabéculaire est comprise entre 0,31 et 0,34 mm pour les individus féminins et entre 0,32 et 0,33 pour les individus masculins. Les différences observées, entre les sexes, ne sont donc pas statistiquement significatives (Tableau 50).

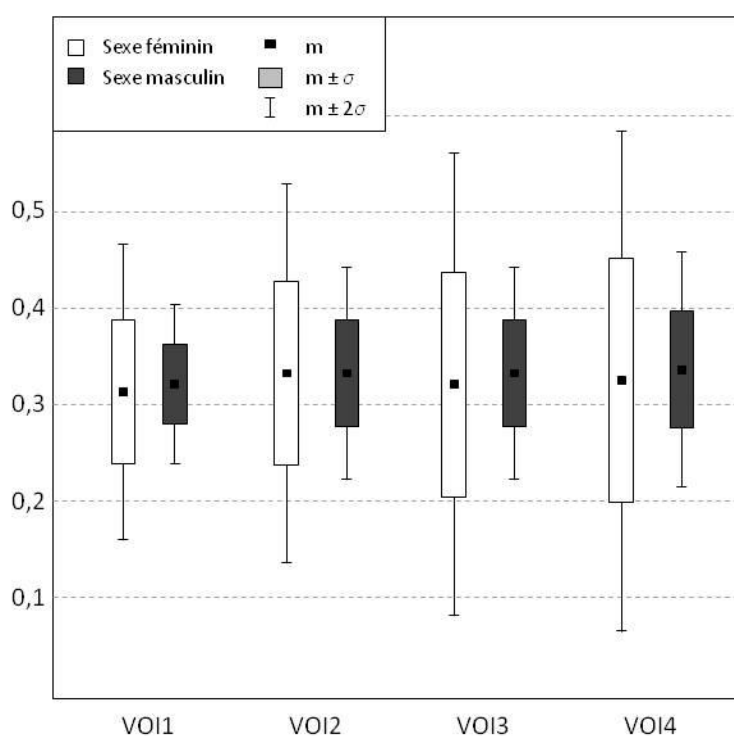


Figure 75 - Evolution de Tb.Le en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné (m : moyenne, σ : écart-type, Tb.Th est exprimé en mm).

Lors de la petite enfance, Tb.Le est en moyenne plus grande pour les garçons (toujours autour de 0,3 mm) que pour les filles (toujours autour de 0,2 mm). Cependant ces variations ne sont

pas statistiquement significatives. De plus, les échantillons très réduits pour cette classe d'âge pour les deux sexes et les âges relativement différents pourraient être une cause des différences observées (Tableau 50).

Lors de l'enfance, les valeurs relevées sur les individus masculins sont en moyenne inférieures à celles des individus féminins. De VOI1 à VOI4, Tb.Le varie de 0,31 à 0,33 pour les garçons et de 0,33 à 0,35 pour les filles. Cependant ces différences entre les deux sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 50).

Comme pendant l'enfance, pendant l'adolescence, la longueur trabéculaire semble être plus élevée pour les filles (de 0,34 à 0,39 mm) que pour les garçons (de 0,34 à 0,35 mm). Les différences observées entre les sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 50).

Tableau 50 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur Tb.Le (n : nombre d'individus, F : féminin, M : masculin, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$, p est alors mise en gras. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période	Sexe	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
			m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p
Petite enfance [0-3[ans	F	3	0,205	0,071	0,200	0,205	0,064	0,100	0,212	0,066	0,200	0,199	0,066	0,200
	M	3	0,301	0,030		0,308	0,032		0,298	0,036		0,299	0,033	
Enfance [3-13[ans	F	4	0,332	0,037	0,413	0,334	0,048	0,730	0,336	0,053	0,905	0,350	0,052	0,762
	M	6	0,305	0,030		0,320	0,044		0,318	0,044		0,325	0,050	
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	0,343	0,042	1,000	0,379	0,075	0,345	0,385	0,065	0,201	0,390	0,085	0,230
	M	9	0,341	0,044		0,353	0,065		0,349	0,065		0,350	0,074	
Toutes	F	20	0,310	0,076	0,892	0,333	0,099	0,684	0,334	0,097	0,405	0,338	0,109	0,372
	M	18	0,322	0,041		0,334	0,055		0,330	0,056		0,333	0,061	

Les changements de la longueur trabéculaire semblent suivre des profils similaires en fonction du sexe des individus. Pour les deux sexes et pour les quatre VOI, on note une augmentation de Tb.Le entre la petite enfance et l'enfance (plus marquée tout de même chez les filles) et Tb.Le augmente encore entre l'enfance et l'adolescence (Tableau 50). Cependant ces observations ne semblent pas être significatives, même si les *p-valeurs* entre petite enfance et enfance sont proches de 0,05 pour les sujets féminins (Tableau 51).

Tableau 51 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.Le pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt (PE : petite enfance, E : enfance, A : adolescence ; les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Sexe	Périodes comparées	VOI1	VOI2	VOI3	VOI4
F	PE-E	0,057	0,057	0,114	0,057
	E-A	0,684	0,316	0,226	0,343
M	PE-E	0,786	0,786	0,393	0,548
	E-A	0,240	0,438	0,797	0,607

13.3.4. Tb.N

Sur toute la période de croissance analysée il apparaît qu'en moyenne le nombre de trabécules par unité de volume est plus élevé pour les individus féminins que pour les individus masculins. De VOI1 à VOI4, pour les filles Tb.N prend des valeurs allant de 252 à 50 mm^{-3} , alors que pour les garçons, ces valeurs s'étalent de 47 à 21 mm^{-3} (Tableau 52). Cependant, au vu de ce que nous avons relevé dans le paragraphe 13.2.4, ce sont les très grandes valeurs de Tb.N des très jeunes individus de sexe féminin qui biaisent les valeurs moyennes. Lorsque l'on s'intéresse uniquement à l'échantillon concernant l'enfance et l'adolescence, Tb.N est plus petit pour les individus de sexe féminin (Figure 76). Cependant, les différences observées entre garçons et filles sur la période complète de la croissance ne sont pas significatives (Tableau 52). Globalement, de VOI1 à VOI4 Tb.N diminue pour les garçons et pour les filles (Figure 76 et Tableau 52).

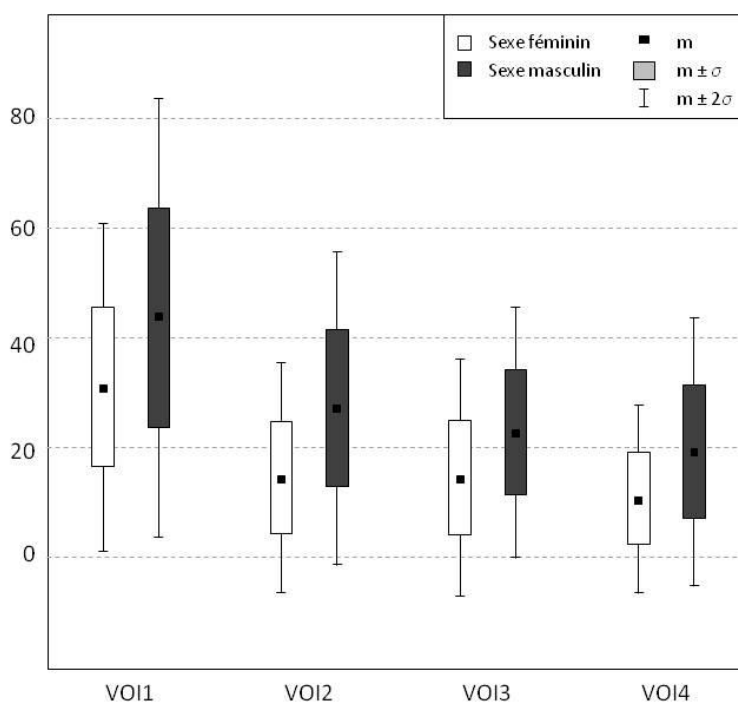


Figure 76 - Evolution de Tb.N en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné (m : moyenne, σ : écart-type, Tb.N est exprimé en mm^{-3} – les mesures effectuées sur les sujets appartenant à la période de la petite enfance ne sont pas prises en compte ici du fait des très grandes valeurs de Tb.N).

Lors de la petite enfance, Tb.N est plus grand pour les filles que pour les garçons et notamment pour VOI1. Cependant ces variations ne sont pas statistiquement significatives. De plus, les échantillons très réduits pour cette classe d'âge pour les deux sexes et les âges relativement différents sont clairement la cause des différences observées (Tableau 52).

Au cours de l'enfance, les valeurs relevées sur les individus masculins sont en moyenne plus élevées que celles des individus féminins. De VOI1 à VOI4, Tb.N varie de 62 à 26 mm⁻³ pour les garçons alors qu'il varie de 49 à 21 mm⁻³ pour les filles. Cependant ces différences entre les deux sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 52).

Comme pendant l'enfance, pendant l'adolescence, le Tb.N masculin est supérieur au Tb.N féminin, variant de 31 à 15 mm⁻³ pour le premier et de 25 à 7 mm⁻³ pour le second. Les différences observées entre garçons et filles sont statistiquement significatives pour VOI2 et VOI3 (Tableau 52).

Tableau 52- Analyse de l'effet du sexe des individus sur Tb.N (n : nombre d'individus, F : féminin, M : masculin, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés en mm⁻³. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$, p est alors mise en gras. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période	Sexe	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
			m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p
Petite enfance [0-3[ans	F	3	1079,0	1691,2	0,100	308,3	434,9	0,200	171,2	224,6	0,700	134,9	192,3	1,000
	M	3	60,4	16,4		41,9	6,2		39,4	10,0		32,7	10,1	
Enfance [3-13[ans	F	4	49,4	17,1	0,413	26,7	9,0	1,000	25,4	10,7	0,905	20,7	8,1	0,762
	M	6	62,2	13,3		36,0	15,6		27,0	11,8		26,0	12,3	
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	24,7	7,7	0,169	10,5	7,7	0,023	10,2	7,8	0,020	6,8	4,8	0,080
	M	9	31,4	12,6		20,4	9,3		20,0	11,0		14,5	10,5	
Toutes	F	20	252,1	713,8	0,390	86,2	210,2	0,100	60,9	130,6	0,118	50,0	114,1	0,068
	M	18	46,5	20,0		29,2	14,2		25,5	12,7		21,4	12,8	

Il semble que pour les individus féminins comme pour les individus masculins, les diminutions observées pour Tb.N entre la petite enfance et l'enfance ne soient pas statistiquement significatives. En revanche, entre l'enfance et l'adolescence, pour les individus de sexe féminin, Tb.N diminue fortement, Tb.N est divisé par plus d'un facteur deux. La différence observée entre ces deux périodes de la croissance est significative pour les quatre VOI (Tableau 52 et Tableau 53). Pour les sujets masculins, les différences relevées entre l'enfance et l'adolescence sont significatives pour VOI1 et VOI4 (divisé par deux environ). La diminution est moindre pour les VOI2 et VOI3, les différences ne sont pas significatives (Tableau 52 et Tableau 53).

Tableau 53 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Tb.N pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt (PE : petite enfance, E : enfance, A : adolescence ; les *p*-valeurs en gras présentent les différences significatives).

Sexe	Périodes comparées	VOI1	VOI2	VOI3	VOI4
F	PE-E	0,057	0,057	0,114	0,400
	E-A	0,013	0,013	0,026	0,006
M	PE-E	1,000	0,250	0,250	0,548
	E-A	0,002	0,049	0,190	0,036

13.3.5. Conn.D

Sur toute la période de croissance analysée il apparaît qu'en moyenne, la connectivité est plus élevée chez les garçons que chez les filles. L'écart entre les sexes se creuse à mesure que l'on s'éloigne de la physe. En effet, les valeurs augmentent de VOI1 à VOI4 pour les garçons et diminuent pour les filles (Tableau 54 et Figure 77). Cependant, les différences observées entre les sexes ne sont pas significatives quel que soit le volume d'intérêt considéré (Tableau 54).

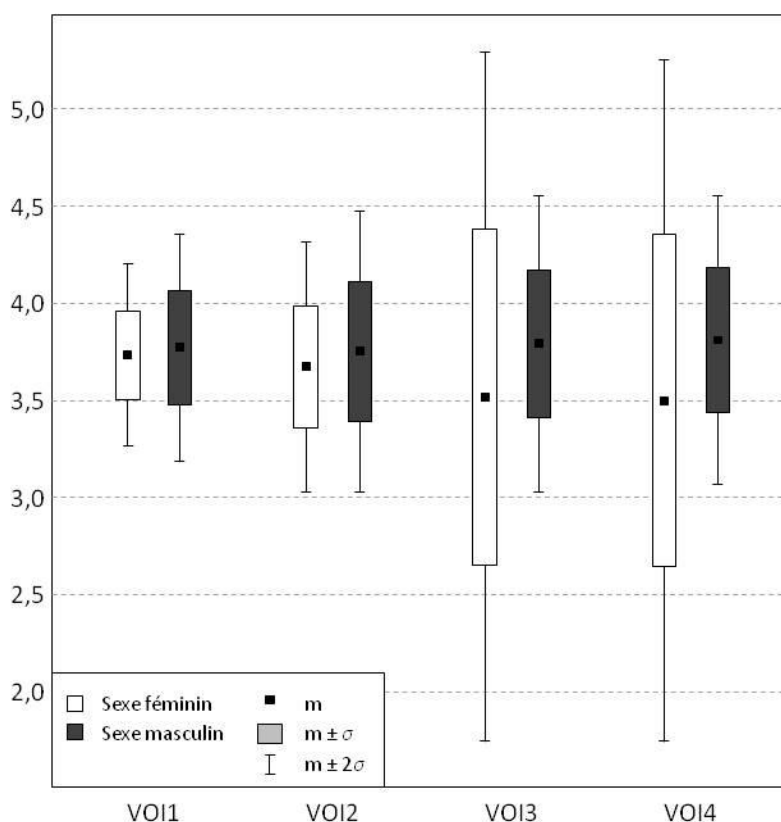


Figure 77 - Evolution de Conn.D en fonction du sexe des individus pour chaque volume d'intérêt sélectionné (m : moyenne, σ : écart-type, Conn.D est exprimé sans unité).

Lors de la petite enfance, Conn.D est plus élevé pour les individus féminins que pour les individus masculins et cela pour les quatre VOI. Cependant ces variations ne sont pas statistiquement significatives. De plus, les échantillons très réduits pour cette classe d'âge pour les deux sexes et les âges relativement différents peuvent être une cause des différences observées (Tableau 54).

Au cours de l'enfance, les valeurs relevées sur les individus masculins sont en moyenne plus élevées que celles des individus féminins. Conn.D prend des valeurs autour de 3,9 pour les garçons alors qu'il prend des valeurs proches de 3,7 pour les filles. Cependant ces différences entre les sexes ne sont pas statistiquement significatives (Tableau 54).

Pendant l'adolescence, le Conn.D masculin est plus élevé que le Conn.D féminin (sauf pour VOI1). De VOI1 à VOI4 les individus masculins présentent des valeurs de Conn.D variant de 3,71 à 3,83, alors que pour les individus féminins ces valeurs se trouvent réparties entre 3,75 et 3,33 (Tableau 54). Cependant aucune différence entre les sexes n'est statistiquement significative (Tableau 54).

Tableau 54 - Analyse de l'effet du sexe des individus sur Conn.D (n : nombre d'individus, F : féminin, M : masculin, m : moyenne, σ : écart-type, m et σ sont exprimés sans unité. La significativité statistique est attestée lorsque $p < 0,05$, p est alors mise en gras. « Toutes » dans « Période de croissance » regroupe les individus des trois périodes « petite enfance », « enfance » et « adolescence » ainsi que le fœtus, unique représentant de la période « prénatale »).

Période	Sexe	n	VOI1			VOI2			VOI3			VOI4		
			m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p	m	σ	p
Petite enfance [0-3[ans	F	3	3,746	0,332	1,000	3,659	0,105	0,100	3,759	0,163	0,400	3,792	0,020	0,200
	M	3	3,617	0,080		3,518	0,017		3,597	0,060		3,657	0,104	
Enfance [3-13[ans	F	4	3,700	0,142	0,556	3,653	0,299	0,413	3,747	0,435	0,730	3,690	0,247	0,762
	M	6	3,927	0,381		3,904	0,436		3,826	0,312		3,877	0,416	
Adolescence ≥ 13 ans	F	12	3,747	0,258	0,382	3,667	0,368	0,508	3,342	1,104	0,370	3,328	1,112	0,201
	M	9	3,708	0,239		3,732	0,352		3,847	0,478		3,828	0,410	
Toutes	F	20	3,747	0,236	0,707	3,677	0,312	0,510	3,517	0,888	0,405	3,498	0,879	0,214
	M	18	3,766	0,292		3,754	0,364		3,798	0,381		3,816	0,370	

Il semble qu'entre les différentes phases de la croissance l'évolution de Conn.D s'oppose entre les sujets masculins et les sujets féminins. En effet pour VOI1 et VOI2, pour le sexe féminin, Conn.D diminue de la petite enfance à l'enfance et augmente de l'enfance à l'adolescence. Pour le sexe masculin, Conn.D augmente de la petite enfance à l'enfance et diminue de l'enfance à l'adolescence. Pour VOI3 et VOI4, la diminution de Conn.D se fait de la petite enfance à l'enfance et de l'enfance à l'adolescence pour les individus féminins. Pour les individus masculins, Conn.D augmente de la petite enfance à l'enfance et de l'enfance à l'adolescence. Cependant aucune des différences observées entre les phases de la croissance n'est significative (Tableau 54 et Tableau 55).

Tableau 55 - Significativité statistique des différences observées entre les valeurs de Conn.D pour chaque sexe isolément en fonction de la période spécifique de la croissance et des volumes d'intérêt (PE : petite enfance, E : enfance, A : adolescence ; les *p-valeurs* en gras présentent les différences significatives).

Sexe	Périodes comparées	VOI1	VOI2	VOI3	VOI4
F	PE-E	1,000	0,400	0,629	0,400
	E-A	0,862	0,770	0,753	0,343
M	PE-E	0,250	0,143	0,571	0,714
	E-A	0,298	0,518	0,898	0,955

13.3.6. Synthèse : influence du sexe sur la micro-architecture osseuse trabéculaire

Lorsque l'on s'intéresse à la totalité de l'échantillon qui prend donc en compte toute la période du développement, il existe une différence significative entre individus féminins et individus masculins pour l'épaisseur trabéculaire des VOI2, VOI3 et VOI4, se situant autour de 90 μm pour les premiers et de 105 μm pour les seconds. Les autres variables ne montrent pas de variations statistiquement significatives.

Au cours de la petite enfance et de l'enfance, aucune différence significative, entre les sexes, pour l'ensemble des variables et l'ensemble des zones d'intérêt mesurées, n'est relevée. **Aucune distinction n'est donc possible entre les sexes pour ces deux périodes du développement.**

C'est seulement au cours de l'adolescence que les différences entre filles et garçons vont s'exprimer au niveau de la micro-architecture osseuse trabéculaire (Figure 78). En effet, même si la longueur des trabécules et la connectivité du réseau trabéculaire ne montrent pas de variation sexuelle, il en va autrement du ratio volumique d'os trabéculaire, de l'épaisseur et du nombre des trabécules (ces variations sexuelles s'expriment exclusivement pour les VOI2 et VOI3). Pour les trois variables citées, les valeurs masculines sont plus importantes que les valeurs féminines. En effet le ratio volumique est deux fois plus important pour les garçons que pour les filles (passant de l'un à l'autre d'environ 12 à 6 %). L'épaisseur trabéculaire masculine est proche de 115 μm contre 95 μm pour les filles. Quant aux nombres de trabécules, avec 20 mm^{-3} , les valeurs masculines sont deux fois plus élevées que celles des filles, proches de 10 mm^{-3} .

Même s'il existe des différences significatives dans la micro-architecture osseuse trabéculaire entre individus masculins et féminins pendant l'adolescence, les variabilités identifiées pour chaque sexe ne sont pas suffisamment éloignées pour utiliser isolément les variables étudiées à des fins de diagnostics sexuelles.

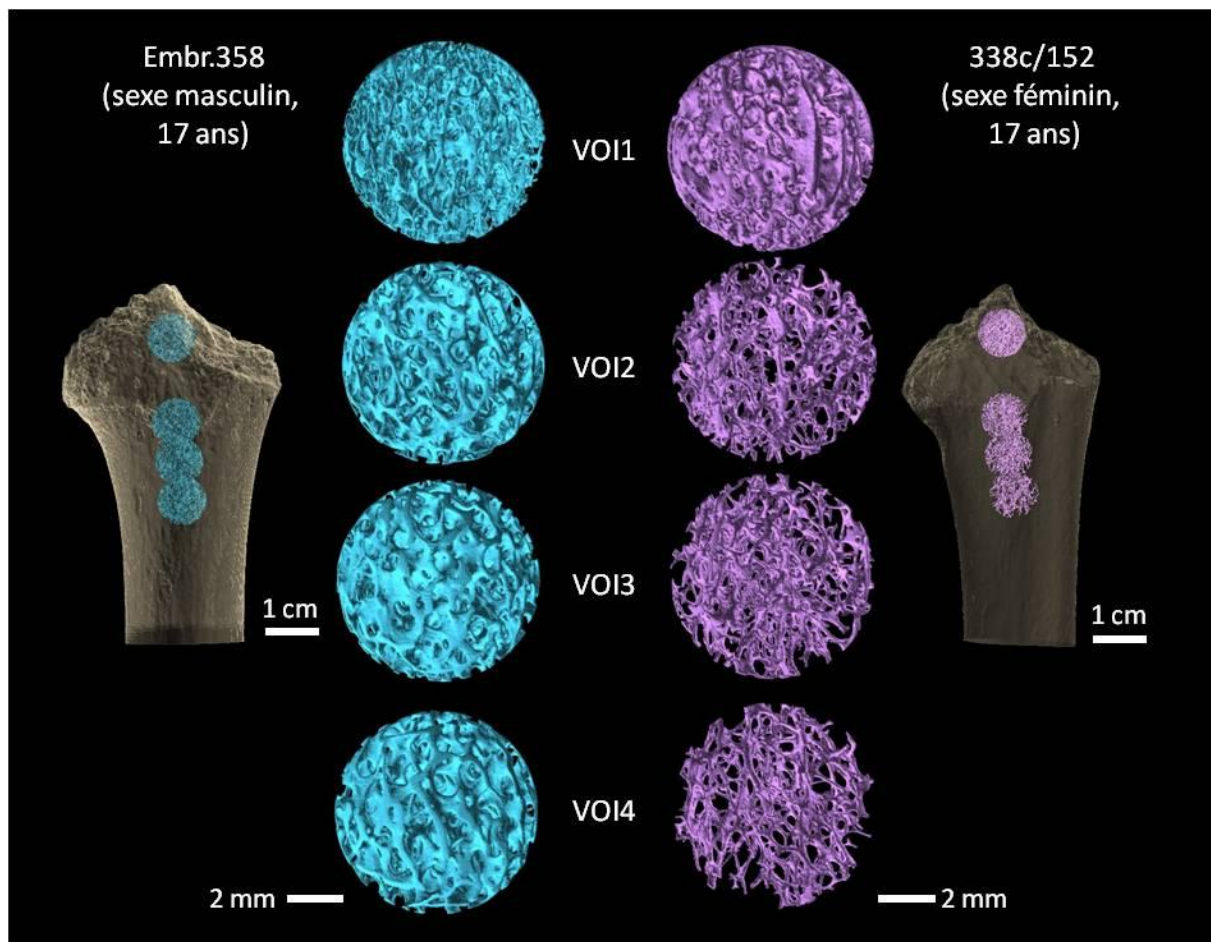


Figure 78 - Exemple des différences micro-architecturales pendant l'adolescence entre un sujet masculin (Embr.358, collection de référence de Strasbourg) et un sujet féminin (338c/152, collection de référence de Strasbourg) d'âge identique.

14. VARIABILITE PATHOLOGIQUE

Nous venons de voir que dans un contexte de développement normal, la variabilité de la micro-architecture osseuse est très importante, plus ou moins corrélée à l'âge selon les variables analysées, et parfois liée au sexe des individus. Ces facteurs de variabilité normale que sont l'âge et le sexe ne suffisent pas à expliquer la diversité de la micro-architecture osseuse. D'autres facteurs, et notamment l'influence de l'environnement, sont certainement responsables de la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire. Les pathologies sont un facteur important de variabilité que nous abordons ici par l'analyse de chaque sujet de notre corpus pathologique, par une comparaison des mesures effectuées par rapport à l'échantillon le plus adapté.

Nous avons vu précédemment que l'influence du sexe sur la micro-architecture osseuse intervenait uniquement à l'adolescence. Les individus pathologiques que nous étudions ici ont des âges (réels ou estimés) inférieur au seuil moyen de l'adolescence, 13 ans. Nous ne ferons donc aucune distinction entre le sexe des individus, permettant ainsi d'avoir les sous-échantillons les moins petits possibles.

Trois des quatre individus représentant le groupe nosologique « ostéopathie génétique », étant des sujets périnataux, nous avons fait le choix de les comparer à un sous-échantillon de notre corpus représentant la variabilité normale dont les âges sont compris entre 7 mois *in utero* et 0,5 ans (n=4). Le quatrième individu pour ce groupe nosologique dont l'âge civil est de 10 ans, a la stature moyenne d'un enfant de 6 ans. Nous avons donc choisi de comparer cet individu avec deux sous-échantillons, les âges du premier sont compris entre 5 et 7 ans (n=4) et les âges du second sont compris entre 9 et 11 ans (n=4).

Pour les trois individus représentant respectivement le groupe nosologique « hémopathie », « ostéopathie métabolique » et « ostéopathie systémique » dont les âges estimés s'étalent sur la petite enfance, nous avons décidé de les comparer au sous-échantillon représentant la petite enfance sans les individus périnataux de moins de 0,5 ans (n=6). L'individu représentant le groupe nosologique « ostéopathie traumatique » est, quant à lui, comparé à un sous-échantillon dont les âges sont compris entre 5 et 9 ans (n=5).

14.1. La nosologie génétique : changements micro-architecturaux d'individus potentiellement α - ou hypochondroplases (OMIM #100800 ou #146000)

L'individu V0485, mort-né, et l'individu V0884 décédé trois jours après sa naissance, présentent des valeurs de BV/TV entrant dans la partie haute de la variabilité de l'échantillon de comparaison. Les valeurs les plus élevées sont relevées pour V0485. L'évolution de cette variable se fait pour ces deux individus dans le sens inverse de ce qui est observé pour la variabilité normale. De VOI1 à VOI4, le ratio volumique augmente, alors qu'il diminue dans l'échantillon de comparaison. L'individu V0486, mort-né, quant à lui présente des valeurs et une évolution de VOI1 à VOI4 du ratio volumique proche de la moyenne de la variabilité normale (Figure 79a). Pour ces trois individus, Tb.N appartient à la variabilité de l'échantillon de comparaison, même si les valeurs mesurées sont inférieures à la moyenne (il en est de même pour VOI1 qui n'est pas représenté ici) (Figure 79b). L'épaisseur trabéculaire de V0485 sort de la variabilité normale pour VOI2, VOI3 et VOI4. V0884 et V486 présentent des valeurs en marge de la variabilité normale supérieure pour VOI1, VOI2 et VOI4. Tb.Th mesurée sur VOI3 est en dehors de la variabilité pour V0884 et dans la normale pour V0486 (Figure 79c). La longueur trabéculaire mesurée pour les trois individus entre dans la variabilité normale de l'échantillon (Figure 79d). La connectivité, plutôt basse pour VOI1 tend à augmenter pour V0485 et V0884 jusqu'à VOI4, entrant dans la variabilité haute pour V0485 et sortant de la variabilité pour V0884. Ceci diffère de l'évolution observée entre les volumes d'intérêt pour la variabilité normale qui présente en moyenne des valeurs très proches les unes des autres. Le profil d'évolution de Conn.D pour V0486 est proche de celui de la moyenne de la variabilité normale et reste dans la variabilité (Figure 79e).

Il semble donc que l'on puisse faire une distinction, au regard des observations faites précédemment, entre les individus V0485 et V0884 et l'individu V0486 (Figure 80). Les deux premiers présentent des profils d'évolutions des variables mesurées entre les volumes d'intérêt différents de ceux observés pour la variabilité normale (BV/TV et Conn.D) et des valeurs en marge ou sortant de la variabilité normale (BV/TV et Tb.Th). L'évolution des variables entre les volumes d'intérêt de V0486 suit le profil moyen de la variabilité normale et les valeurs mesurées intègre cette variabilité.

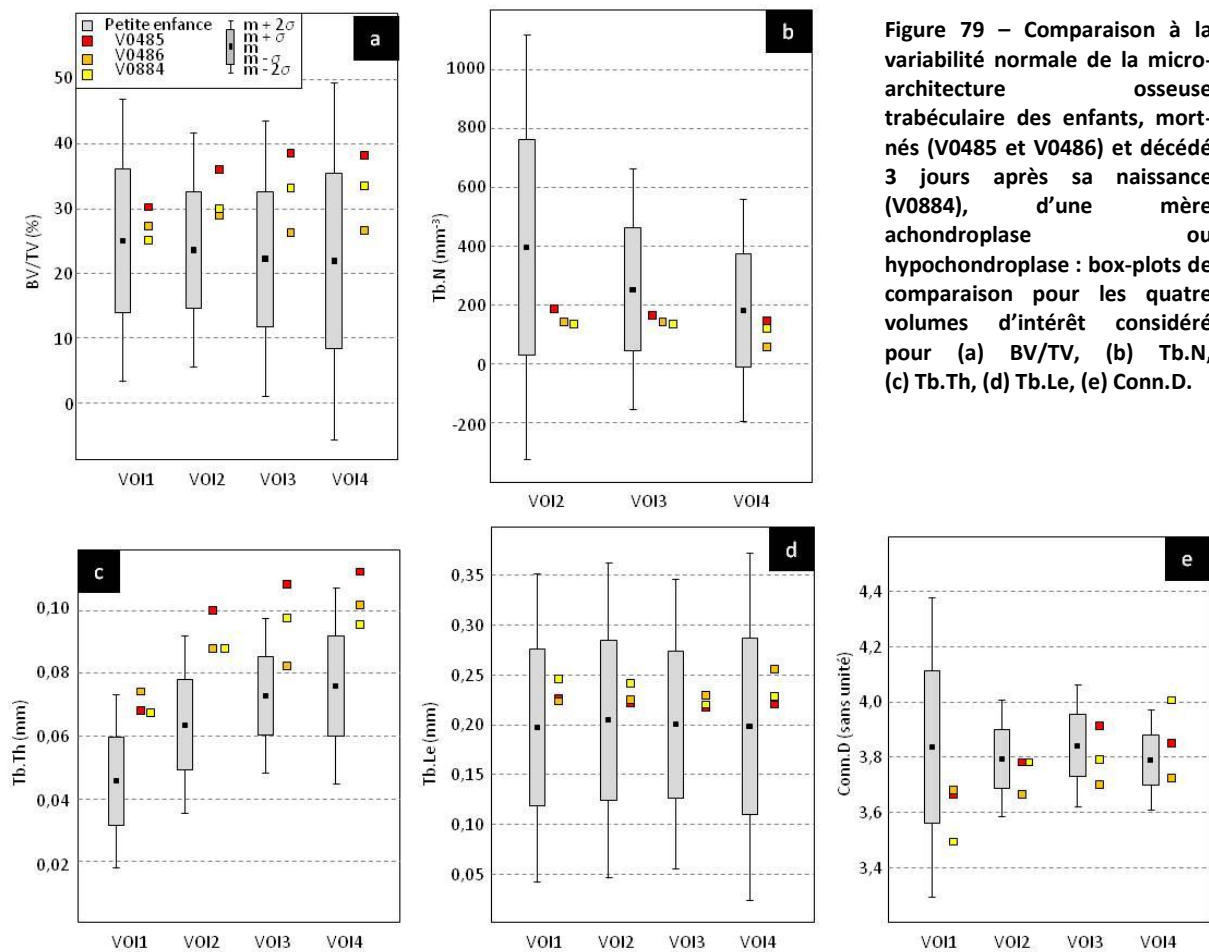


Figure 79 – Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire des enfants, mort-nés (V0485 et V0486) et décédé 3 jours après sa naissance (V0884), d'une mère achondroplase ou hypochondroplase : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.N, (c) Tb.Th, (d) Tb.Le, (e) Conn.D.

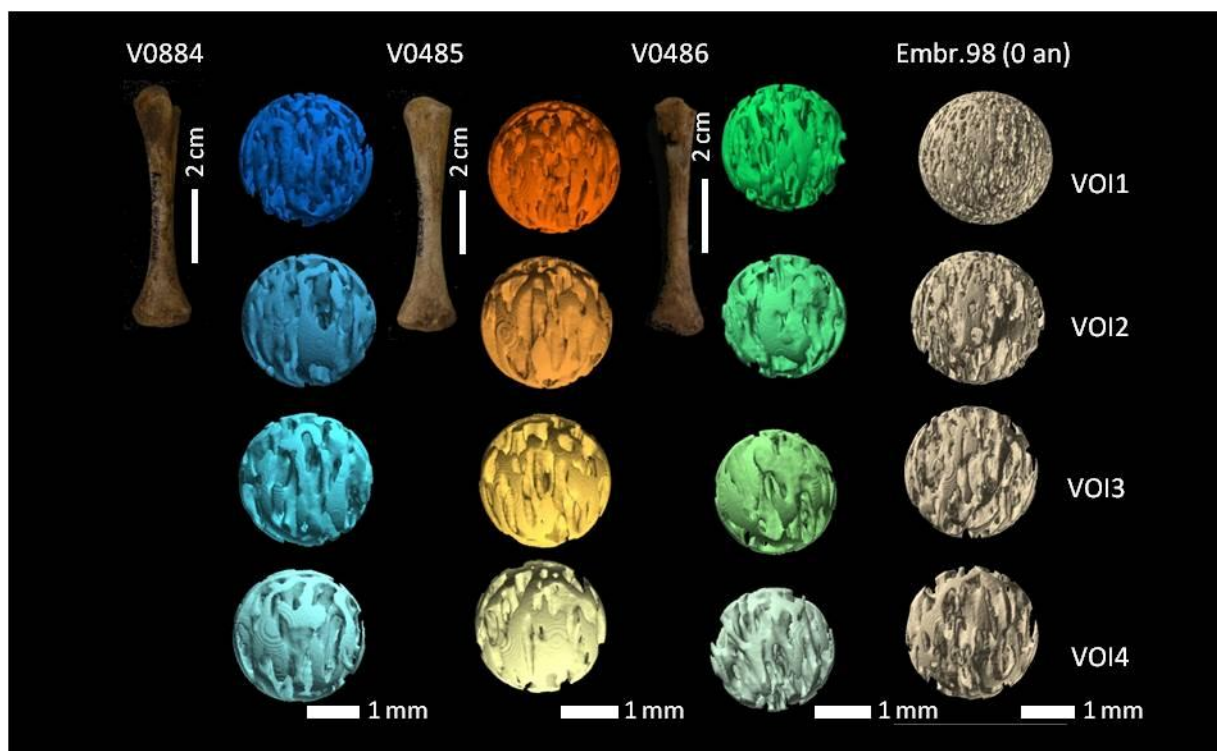
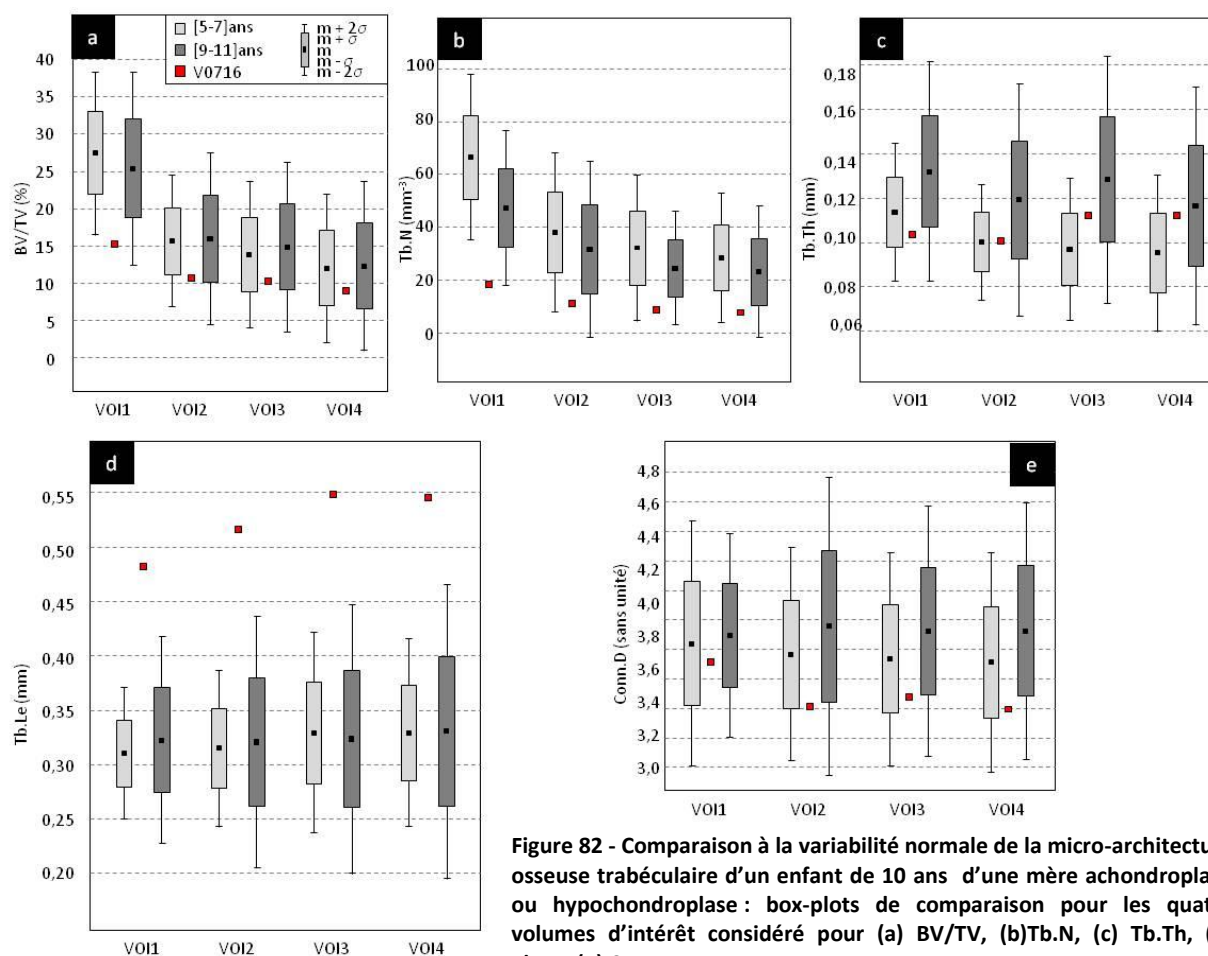


Figure 80 - Comparaison des quatre VOI des sujets périnataux représentant le groupe nosologique génétique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.

Un quatrième enfant de cette fratrie est étudié ici. Décédé à l'âge de 10 ans, cette fille avait la stature d'un enfant de 6 ans. Au niveau de sa micro-architecture, nous observons que BV/TV rentre dans la partie basse de la variabilité normale de son âge, mais en sort pour le VOI1 du groupe le plus jeune (Figure 82a). Le nombre de trabécules se situe également dans la partie basse de la variabilité du groupe des [9 - 11] ans, mais sort de cette la variabilité du groupe des [5 - 7] ans pour VOI1 (Figure 82b). L'épaisseur trabéculaire est plus proche de la moyenne relevée pour les [5 - 7] ans pour VOI1 et VOI2 et des [9 - 11] ans pour VOI3 et VOI4, cependant Tb.Th reste dans la variabilité normale de ces groupes pour les quatre volumes d'intérêt. L'évolution des valeurs entre les différents volumes d'intérêt semble suivre le profil des [9 - 11] ans plutôt que de celui de plus jeune (Figure 82c). La longueur trabéculaire, sort clairement de la variabilité des deux groupes. Les trabécules mesurées pour cet individu sont presque deux fois plus grand que la moyenne relevée (Figure 82d). Enfin, la connectivité du réseau trabéculaire de cet individu ne sort pas de la variabilité de ces deux échantillons de comparaison, mais tend tout de même à se rapprocher de la moyenne relevée pour les [5 - 7] ans (Figure 82e).



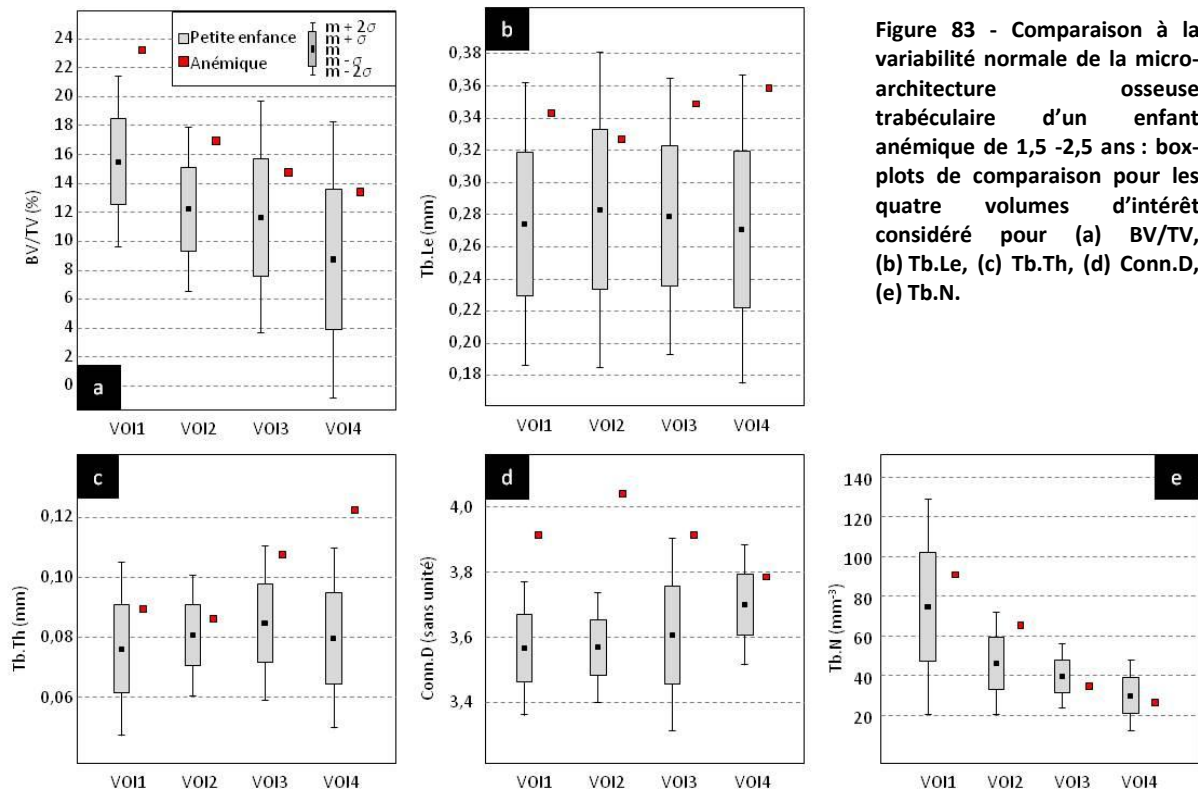
La seule variable qui permet de distinguer cet individu de la variabilité normale est la longueur trabéculaire. Autrement, les autres variables tendent à le classer parmi la variabilité normale et qui plus est celle du groupe d'âge auquel il appartient. Il ne semble pas y avoir de correspondance avec ce que nous avons pu observer sur les individus périnataux, les variables mesurées et l'évolution de ces variables entre les volumes d'intérêt diffèrent en tous points.

A notre connaissance seule une étude, menée par Fazzalari et collaborateurs (1997), apporte des données micro-architecturales en relation avec des maladies génétiques et notamment l'achondroplasie. Cependant, cette étude est fondée sur des observations et mesures histomorphométriques du cartilage de croissance et de l'os trabéculaire de côtes. La période de croissance étudiée concerne des individus périnataux, décédés dans les premières semaines après la naissance. Même si le site anatomique étudié diffère du nôtre, la période de croissance analysée est identique. Des informations sont données sur les équivalents histomorphométriques de Tb.N et BV/TV. Ce travail nous apprend que Tb.N et BV/TV ne varient pas significativement. Ceci est en accord avec nos résultats puisque nos mesures de BV/TV et Tb.N sont incluses dans la variabilité normale. Cependant, l'évolution des variables que nous avons mesurées en fonction de l'éloignement de la métaphyse va à l'encontre des résultats présentés du travail de Fazzalari *et al.*

Le cartilage de croissance achondroplase (ou hypochondroplase) est connu pour présenter une désorganisation dans sa structure (Maroteaux 2002). Il paraît donc logique de penser que l'os sous-jacent, résultant de l'activité de ce cartilage, présente des caractéristiques différentes de celles de l'os normal. Ceci paraît être le cas pour deux des trois sujets périnataux possiblement hypo- ou achondroplase de notre étude. Plusieurs variables semblent être impliquées, de manière absolue par des valeurs très éloignées de la normale, ou de manière relative par une évolution différente en s'éloignant de la métaphyse. Ces évolutions différentes de la normale pourraient mettre en cause un dysfonctionnement dans les processus de modelage et remodelage (Fazzalari *et al.* 1997), l'adaptation du tissu osseux étant différente d'un contexte de développement normal.

14.2. La nosologie hématologique : changements micro-architecturaux dans le cadre d'une anémie

Plusieurs choses sont remarquables dans la micro-architecture osseuse trabéculaire de ce sujet anémique. Le ratio volumique, pour les quatre volumes d'intérêt entre dans les extrêmes supérieurs de la variabilité normale représentée par l'échantillon de comparaison. Pour VOI1, la valeur mesurée est en dehors de la variabilité. Cependant de VOI1 à VOI4, on observe une décroissance du volume d'os trabéculaire, comme pour l'échantillon de comparaison (Figure 83a).



Les longueurs trabéculaires du sujet anémique entre également dans la partie supérieure de la variabilité normale. Cependant, il semble que les changements entre les différents volumes d'intérêt se fassent en miroir de ceux observés pour l'échantillon normal. En effet, dans ce cas d'anémie, une diminution de Tb.Le entre VOI1 et VOI2 puis une augmentation entre VOI2 et VOI3 et entre VOI3 et VOI4. Le profil normal est inversé, on d'abord une augmentation entre VOI1 et VOI2 puis une diminution de Tb.Le entre VOI2 et VOI3 et entre VOI3 et VOI4 (Figure 83b). Le même phénomène s'observe pour l'épaisseur trabéculaire. Les mesures d'épaisseur trabéculaire sont également en marge supérieure de la variabilité normale, voir en dehors de celle-ci pour VOI4 (Figure 83c).

La connectivité du réseau trabéculaire anémique se trouve également en dehors de la variabilité du sous-échantillon de comparaison, sauf pour VOI4, pour lequel, elle est tout de dans la partie supérieure. Cette évolution en miroir semble aussi se retrouver ici (Figure 83d). Quant au nombre de trabécules, il semble diminuer de VOI1 à VOI4, comme dans l'échantillon normal, même si les valeurs du sujet anémique entrent dans la partie haute de la variabilité, du moins pour VOI1 et VOI2 (Figure 83e).

Ainsi, on observe que pour toutes les variables mesurées, les résultats provenant du sujet anémique entrent dans la partie supérieure de la variabilité ou sortent de la variabilité normale. Pour un même volume, l'os trabéculaire est en quantité plus importante, présentant des trabécules plus

longues, généralement plus épaisses, mais aussi plus nombreuses. Le tissu semble même plus connecté.

La littérature médicale clinique ou paléopathologique, rapporte que l'anémie *s.l.* se définit par des signes ostéologiques et radiologiques assez caractéristiques. L'anémie entraîne une hyperplasie de la moelle responsable d'une atrophie de l'os spongieux, le rendant plus lâche, responsable d'une ostéoporose généralisée. Ces signes cliniques devraient se matérialiser par des variations de la micro-architecture osseuse relevées, et notamment par un ratio volumique moins important, ce que devrait confirmer un espacement trabéculaire plus grand (cette variable n'est pas étudiée dans notre travail) et un nombre de trabécules diminué. La littérature rapporte que les trabécules conservées apparaissent épaissies (*cf.* chapitre 2. paragraphe 3.5.1.).

Le cas ostéoarchéologique que nous avons diagnostiqué comme anémique (Figure 84) présente des ratios volumiques plus élevés que la moyenne normale, ce qui, dans l'absolu, rejette l'hypothèse formulée ci-dessus. Cependant, une décroissance importante entre l'os le plus jeune et un os déjà remodelé sous-jacent rend compte proportionnellement d'une réduction volumique bien plus importante que la normale. Ce sujet présente également des trabécules plus épaisses que la normale et notamment pour l'os trabéculaire le plus éloigné de la surface métaphysaire, qui est *a priori* le plus remodelé. La quantité de trabécules mesurées volume par volume est dans l'absolu plus élevée que la normale, ceci va à l'encontre de ce que nous avons dit plus haut. Cependant proportionnellement, comme BV/TV (l'un pouvant expliquer l'autre), la décroissance du nombre de trabécules d'un volume à l'autre semble plus marquée. Comme nous l'observons ici, des trabécules plus longs, avec une augmentation plus marquée pour l'os trabéculaire le plus remodelé, ainsi qu'une connectivité qui décroît pour l'os le plus remodelé, vont dans le sens d'un réseau plus lâche avec moins de trabécules osseuses.

Un modèle a été mis en place sur la souris pour tenter de comprendre les répercussions de la thalassémie sur la micro-architecture osseuse trabéculaire et corticale (Vogiatzi *et al.* 2010). Ce modèle met en évidence, pour cette anémie, des valeurs de BV/TV, Tb.N et Tb.Th inférieures à la

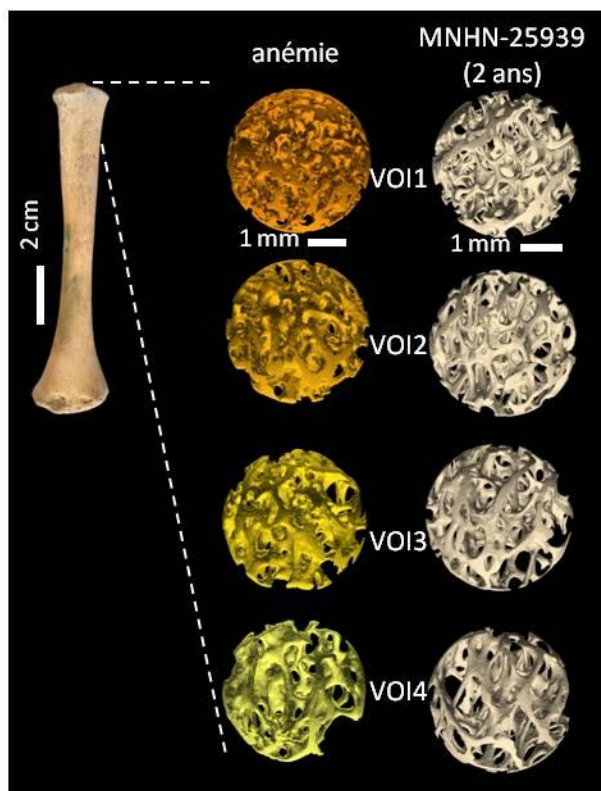


Figure 84 - Comparaison des quatre VOI du sujet anémique représentant le groupe nosologique hématologique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.

variabilité normale. Ceci semble être en contradiction avec nos observations. Toutefois, leur étude est menée sur des souris, espèce relativement éloignée de la nôtre. Même s'il s'agit de souris thalassémiques, nous ne pouvons déterminer quel type d'anémie affectait notre sujet d'étude, ni le stade évolutif de cette pathologie. De plus, nous sommes face à un individu en croissance, contrairement à Vogiatzi et collaborateurs qui travaillent sur un modèle murin adulte. Si le remodelage entraîne une décroissance du nombre de trabécules et une diminution de la connectivité du tissu, il se pourrait que la production osseuse de base engendrée par le cartilage de croissance soit plus importante et vienne ainsi compenser l'effet du remodelage, ce qui pourrait expliquer les valeurs extrêmes observées pour le premier volume d'intérêt. Une hypothèse alternative est que soit cet individu n'était pas anémique et ces observations sont la conséquence d'une autre maladie ou bien qu'il s'agit d'une anémie réversible (acquise) en voie de guérison dont les stigmates osseux sont modifiés par un remodelage actif.

14.3. La nosologie métabolique : changements micro-architecturaux dans le cadre du rachitisme

Le ratio volumique de ce sujet rachitique entre dans la variabilité de l'échantillon de comparaison. Il semble s'en éloigner pour le VOI2 pour lequel il est en marge inférieure de la variabilité. Les variations entre les différents volumes d'intérêts semblent suivre un profil similaire entre le sujet rachitique et ce que nous observons pour l'échantillon de comparaison (Figure 85a). La longueur trabéculaire est très inférieure à la moyenne de l'échantillon. Elle est en marge de la variabilité pour les VOI1, VOI2 et VOI4, et en dehors de pour VOI3 (Figure 85b). L'épaisseur des trabécules est très proche de la moyenne observée pour l'échantillon pour les VOI2, VOI3 et VOI4. Pour le VOI1, l'épaisseur trabéculaire mesurée est inférieure à la moyenne et est en marge de la variabilité normale (Figure 85c). La connectivité du tissu trabéculaire est complètement en dehors de la variabilité mesurée pour l'échantillon, avec des valeurs nettement supérieures à celle enregistrées sur l'échantillon normal. La différence la plus marquée est représentée par le VOI3 (Figure 85d). Enfin, pour les VOI1, VOI3 et VOI4, le nombre de trabécules est nettement supérieur à la variabilité normale. Le VOI1 montre un Tb.N plus de trois fois supérieures à la moyenne de l'échantillon de comparaison. Seule la valeur du VOI2 entre dans la variabilité, elle est égale à la moyenne de l'échantillon (Figure 85e). Ces différences marquées s'observe également sur la reconstruction 3D des volumes d'intérêt (Figure 86).

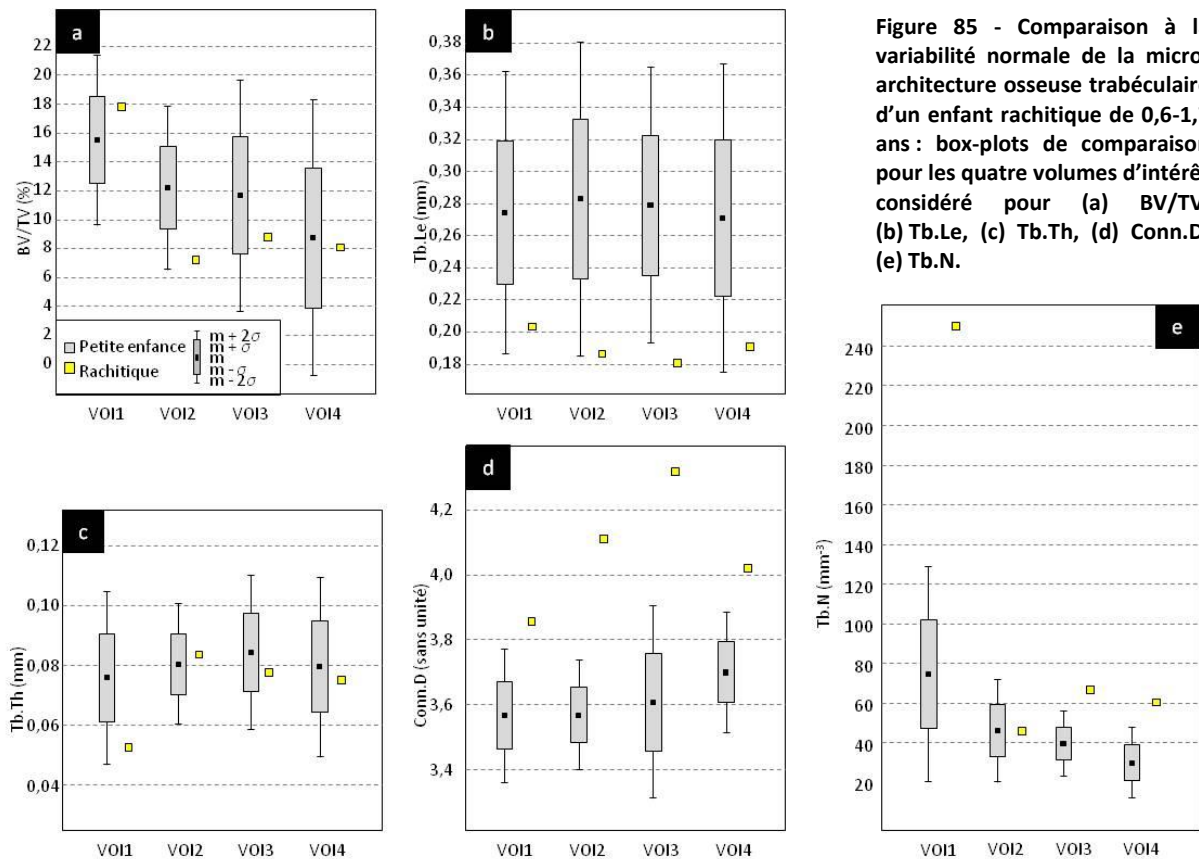


Figure 85 - Comparaison à la variabilité normale de la micro-architecture osseuse trabéculaire d'un enfant rachitique de 0,6-1,7 ans : box-plots de comparaison pour les quatre volumes d'intérêt considéré pour (a) BV/TV, (b) Tb.Le, (c) Tb.Th, (d) Conn.D, (e) Tb.N.

L'un des signes radiologiques entrant dans le diagnostic du rachitisme et pouvant attester d'une modification micro-architecturale de l'os trabéculaire est la clarté métaphysaire. Nous nous attendons donc à une diminution du ratio volumique BV/TV et/ou à des trabécules moins nombreuses et/ou des trabécules moins épaisses et/ou un réseau trabéculaire moins connecté. Une étude clinique, faite sur trois enfants atteints d'un rachitisme carenciel en vitamine D, a montré une diminution importante du volume osseux trabéculaire, soit de BV/TV, le mettant en lien avec une augmentation importante de la résorption osseuse (Marie *et al.* 1982). Le sujet rachitique que nous étudions ici, même si ses valeurs de BV/TV entrent dans la variabilité normale, présente une décroissance importante du ratio volumique entre l'os le plus jeune, sous la surface métaphysaire et l'os le plus remodelé. Ce qui peut être en accord avec l'observation faite par Marie et collaborateurs. L'importante diminution du ratio volumique est très certainement liée à l'extrême diminution du nombre de trabécules. Cependant, la connectivité toujours supérieure située en dehors de la variabilité que nous avons définie et la forte épaisseur des trabécules ne correspondent pas à nos attentes. Le rachitisme étant dû à un défaut de minéralisation, l'observation de trabécules plus épaisses à mesure que l'on s'éloigne de la surface métaphysaire ne va pas dans ce sens. Ceci ne paraît pas correspondre à une variation logique avec une résorption osseuse. Cependant pour cet individu, nous ne savons pas s'il s'agit d'un rachitisme actif, ou en cours de guérison. Nous ne savons

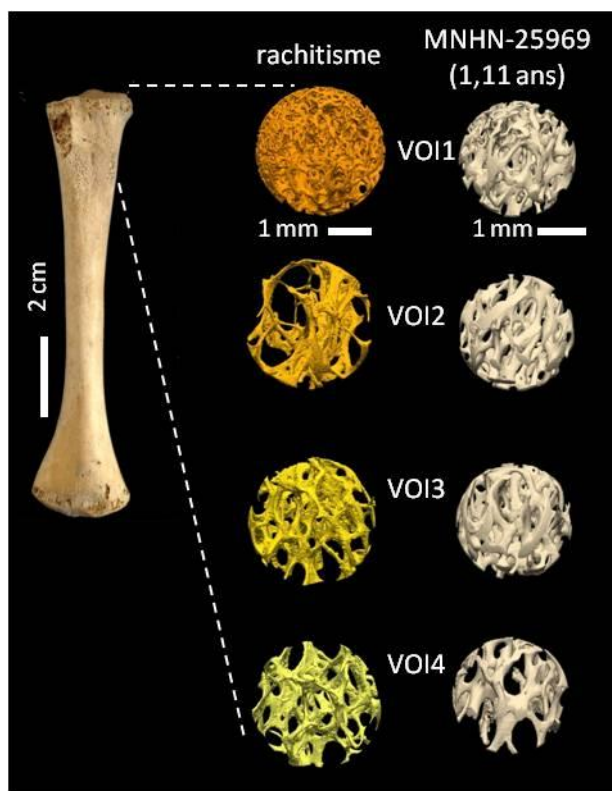


Figure 86 - Comparaison des quatre VOI du sujet rachitique représentant le groupe nosologique métabolique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.

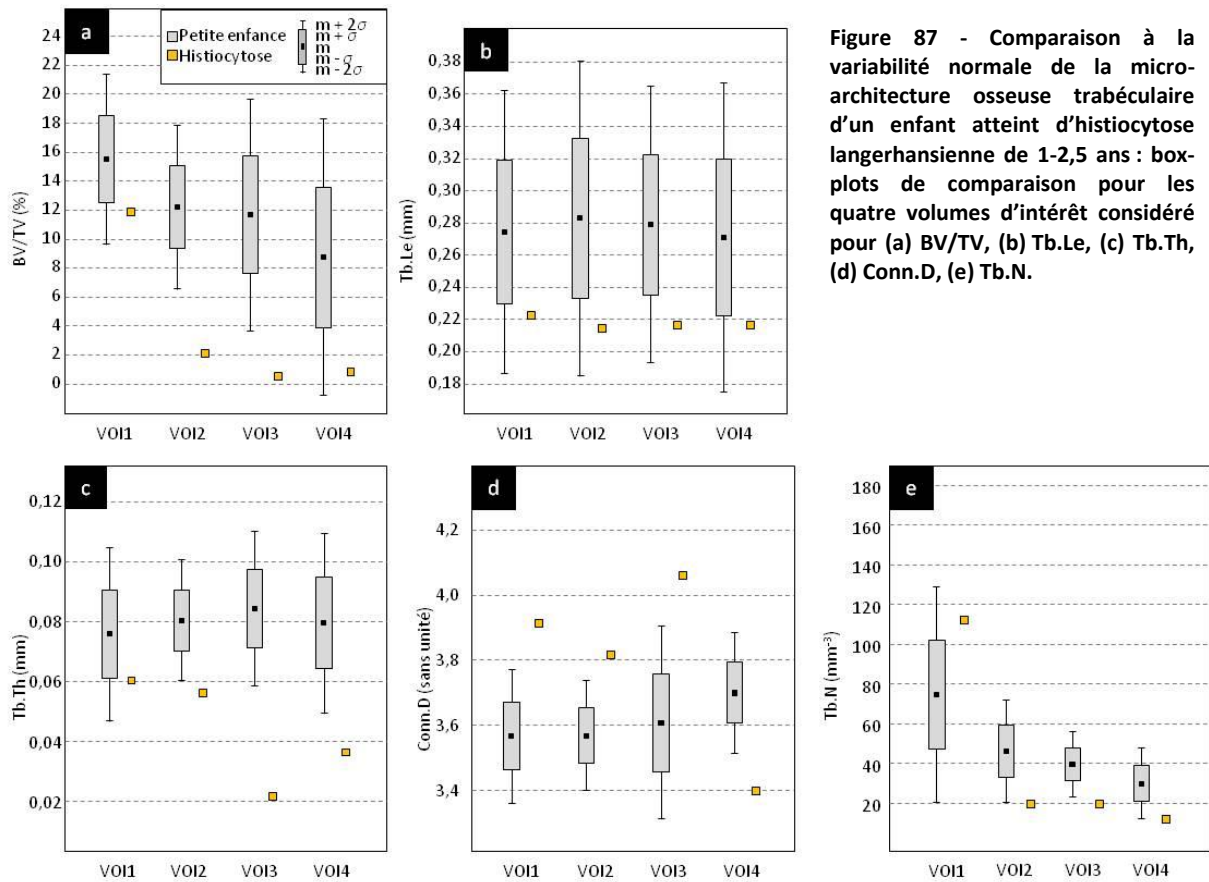
pas non plus quels sont les effets des processus de guérison sur la micro-architecture. Si nous sommes bien dans le cas d'un rachitisme carenciel guéri, alors l'augmentation de l'épaisseur trabéculaire et de la connectivité du réseau peut être interprétée comme un moyen de compensation de la perte de masse et de quantité osseuse. Cette augmentation extrême de la connectivité, pourrait être un moyen de renforcer le tissu osseux pour s'adapter aux contraintes biomécaniques de son environnement. Ainsi pour cet individu, si le rachitisme est guéri, étant donné que le VOI2 semble le plus atteint et que le VOI1 semble montrer une reprise normale de la croissance (Figure 86) cela signifierait que le rachitisme

était actif lorsque l'os trabéculaire contenu dans le VOI2 était contenu dans le VOI1.

14.4. La nosologie systémique : changements micro-architecturaux dans le cadre d'une histiocytose langerhansienne (OMIM 604856)

Dans le cas d'histiocytose langerhansienne, le ratio volumique est en marge de la variabilité de l'échantillon de comparaison pour les VOI1 et VOI4, les valeurs des ratios sont très inférieures à la moyenne de l'échantillon. Pour VOI2 et VOI3, les valeurs mesurées sont en dehors de la variabilité. On note également une forte chute du ratio volumique entre VOI1 et VOI2, pour tendre vers 0 % pour VOI3 et VOI4 (Figure 87a). Les longueurs trabéculaires des différents volumes d'intérêts sont sensiblement proches les unes des autres et entrent dans la partie inférieure de la variabilité normale (Figure 87b). L'épaisseur trabéculaire dans la partie inférieure de la variabilité de l'échantillon pour VOI1, en sort pour VOI2 et chute considérablement (presque divisée par trois) pour VOI3 et VOI4. Il semble que l'évolution des valeurs d'un volume à l'autre se fasse en miroir à ce que l'on observe pour la variabilité normale (Figure 87c). Pour les VOI1, VOI2 et VOI3 la connectivité du réseau trabéculaire sort de la variabilité de l'échantillon et les valeurs mesurées sont nettement supérieures à la moyenne de l'échantillon normal. Conn.D pour VOI4 sort également de la variabilité, mais cette fois, elle est nettement inférieure à la moyenne de l'échantillon (Figure 87d). Enfin le

nombre de trabécules, en marge de la variabilité supérieure pour VOI1, se rapproche très fortement de la borne inférieure de la variabilité pour VOI2 et VOI4, pour en sortir avec VOI3 (Figure 87e).



Les cellules responsables de l'histiocytose langerhansienne, dites de Langerhans, sont produites dans la moelle osseuse. Les lésions ostéolytiques, caractéristiques de cette maladie, se développent, pour les lésions crâniennes, au sein du diploé. L'os trabéculaire est donc en première ligne et devrait présenter des variations de sa micro-architecture (Figure 88). Déjà lors de l'observation macroscopique, aucune lésion ostéolytique n'avait été identifiée pour la métaphyse humérale. Si les valeurs mesurées pour les différentes variables pour l'os trabéculaire directement sous la surface métaphysaire entrent dans la variabilité normale, ce n'est généralement

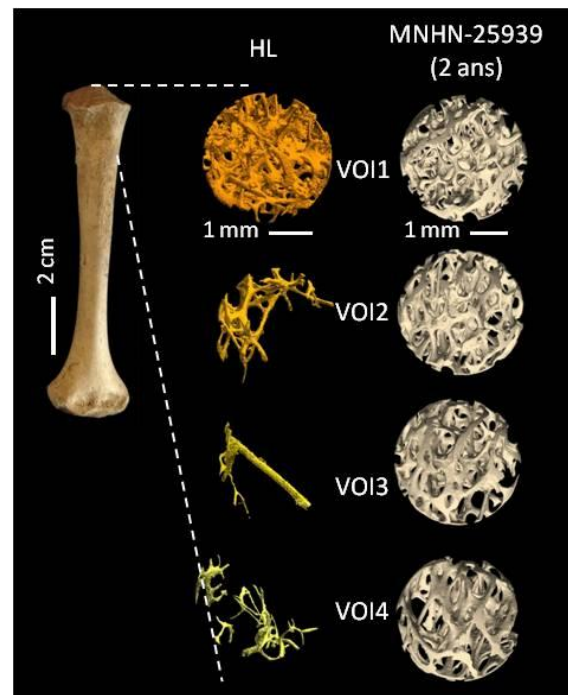
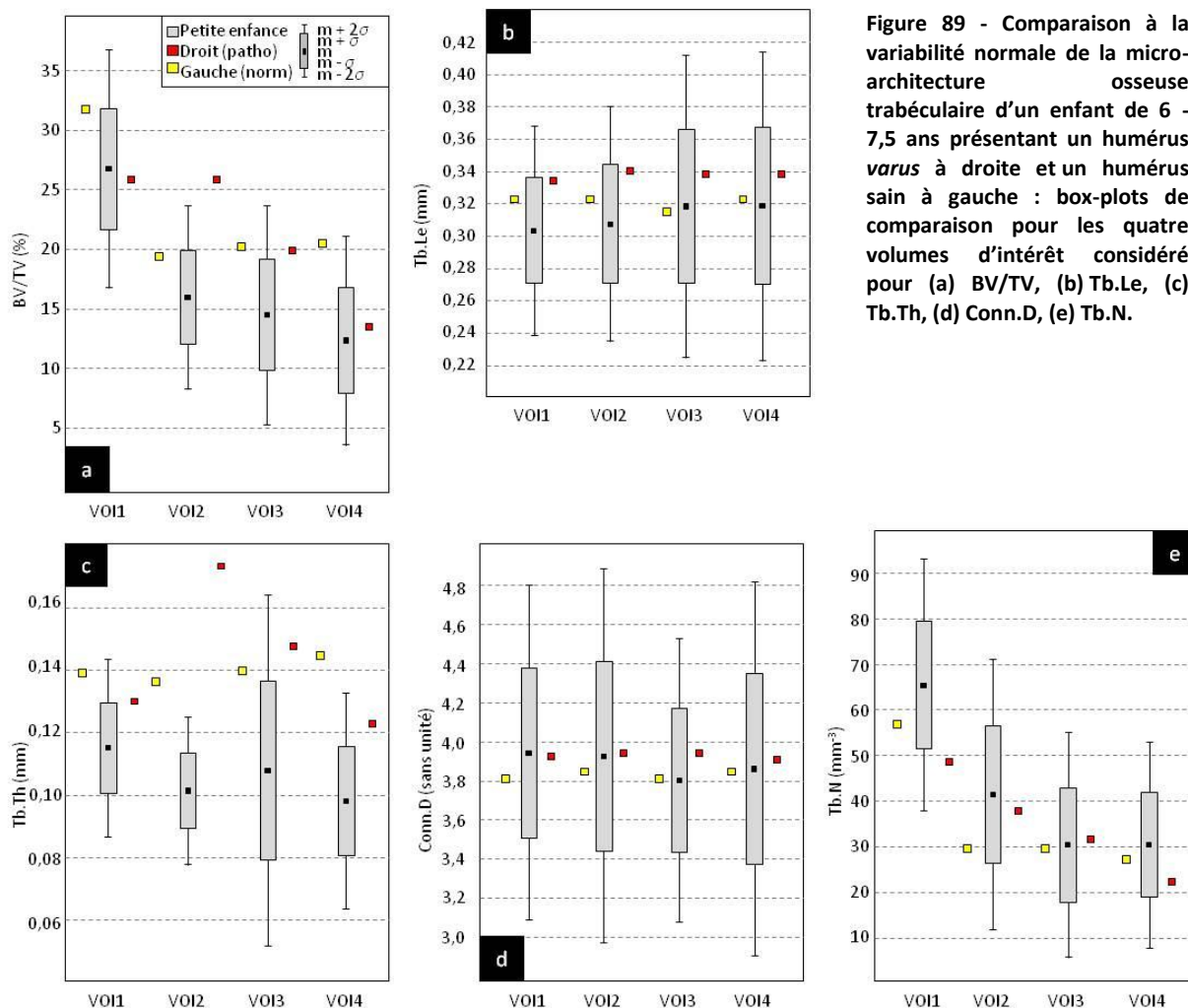


Figure 88 - Comparaison des quatre VOI du sujet atteint d'histiocytose langerhansienne représentant le groupe nosologique systémique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.

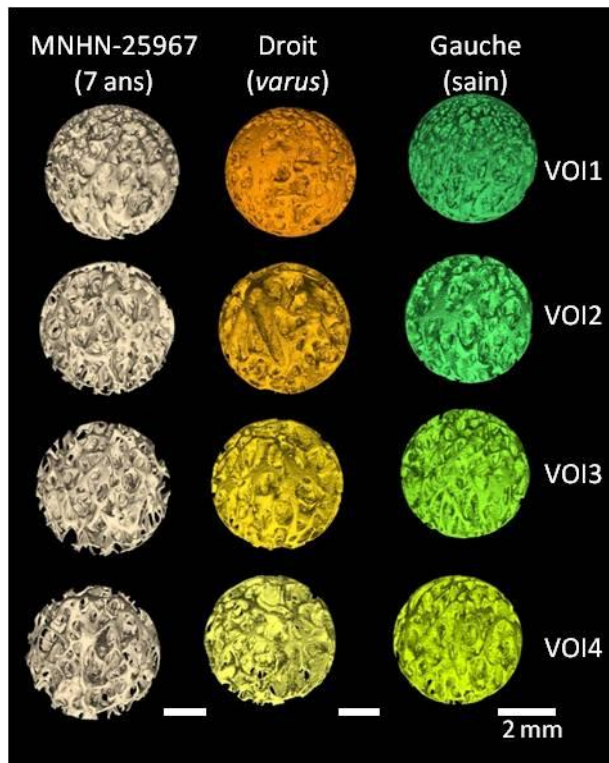
pas le cas pour les autres volumes mesurés. Des diminutions importantes de BV/TV de Tb.N et de Tb.Th, mettent en évidence une importante dégradation du réseau trabéculaire, nettement visible sur les reconstructions 3D des volumes d'intérêts (Figure 88). Il semblerait que la production osseuse soit normale, mais qu'un remodelage accru ou une résorption osseuse soit mise en évidence pour les volumes d'intérêt inférieurs. Deux hypothèses peuvent être formulées. Soit les observations effectuées, correspondent aux prémices de lésions ostéolytiques focales détruisant le réseau trabéculaire, soit la production anarchique des cellules de Langerhans au sein de la moelle osseuse est responsable d'une hyperplasie diffuse de celle-ci, et le réseau trabéculaire se voit remodelé, perdant de sa matière (volume, nombre et épaisseur diminués) et devenant moins connecté.

14.5. La nosologie traumatique : changements micro-architecturaux d'un humérus varus

Nous avons accès ici au deux humérus de cet individu. Seul l'humérus droit est pathologique et décrit comme un humérus *varus*. Son homologue gauche lui semble parfaitement normal. Pour le ratio volumique, les mesures relevées pour les différents volumes d'intérêt du côté entre dans la partie supérieure de la variabilité normale. Les mesures effectuées sur l'humérus *varus*, sont inférieures à celles mesurées sur l'humérus gauche pour les VOI1, VOI3 et VOI4 et rentre dans la variabilité normale. Seule la mesure effectuée sur le VOI2 est supérieure à celle de l'humérus gauche et sort de la variabilité de l'échantillon (Figure 89a). Les longueurs trabéculaires varient peu d'un volume d'intérêt à un autre et entre dans la variabilité normale et se rapproche de la moyenne de l'échantillon pour les VOI3 et VOI4. L'humérus *varus* présente des longueurs trabéculaires plus importantes que l'humérus gauche mais rentre tout de même dans la variabilité de l'échantillon (Figure 89b). L'épaisseur trabéculaire mesurée pour l'humérus gauche reste dans la variabilité normale pour VOI1 et VOI3, mais en sort pour VOI2 et VOI4 et présente des valeurs supérieures à la moyenne de l'échantillon. L'épaisseur mesurée reste relativement constante d'un volume à un autre. L'humérus *varus* présente des valeurs supérieures au côté gauche pour les VOI2 et VOI3, et inférieures pour les VOI1 et VOI4. Seule la valeur mesurée sur le VOI2 sort de la variabilité normale. L'amplitude des mesures effectuées sur les volumes d'intérêt de l'humérus *varus* est nettement plus grande que pour l'humérus gauche (Figure 89c). La connectivité rentre tout à fait dans la variabilité normale pour les mesures effectuées sur les deux humérus, même si les valeurs mesurées sur l'humérus *varus* sont légèrement supérieures à celles relevées sur l'humérus gauche (Figure 89d). Enfin, le nombre de trabécules mesuré sur les deux humérus entre dans la variabilité normale, avec des valeurs supérieures de l'humérus gauche par rapport à l'humérus *varus* pour VOI1 et VOI2 ; l'inverse est observé pour VOI3 et VOI4 (Figure 89e).



L'individu étudié ici, en dehors d'un humérus *varus* à droite, ne présente aucun signe pathologique. Il semble donc s'être développé normalement. Cependant le raccourcissement du membre supérieur droit a dû, probablement, entrainer un léger handicap, contraignant, certainement, l'individu à se servir majoritairement de son bras gauche. Ce qui pourrait en un sens expliquer la plupart des différences micro-architecturales entre le côté gauche et le côté droit, et le fait que les valeurs relevées à gauche pour BV/TV et Tb.Th fassent partie de la portion haute de la variabilité normale. Ceci semble également être le cas sur les reconstructions 3D (Figure 90). Il a été montré que la micro-architecture pouvait répondre à la dominance d'un membre par rapport à l'autre, en montrant notamment des valeurs supérieures de BV/TV, Tb.Th et Tb.N pour le membre dominant (Lazenby *et al.* 2008b). Les valeurs relevées sur l'humérus *varus* qui sortent de la variabilité et qui présentent les différences les plus élevées avec le côté gauche, s'observent pour VOI2 et VOI3 (on le retrouve également sur les reconstructions 3D et notamment pour le VOI2 – Figure 90). Il se pourrait que le dysfonctionnement du cartilage de croissance à produire correctement de l'os trabéculaire avec un nombre moins élevé de trabécules osseuses puisse être compensé par un



remodelage différentiel sous-jacent. Pour s'adapter, il y aurait moins de perte de trabécules à droite (diminution graduelle jusqu'à VOI4) qu'à gauche (diminution brutale) afin de retrouver une organisation normale. Il semble y avoir un lien entre Tb.Th et BV/TV. VOI2 et, dans une moindre mesure, VOI3, pourraient être le lieu d'adaptation de l'os trabéculaire, où la déformation macroscopique est la plus importante.

Figure 90 - Comparaison des VOI des deux humérus (*varus* et sain) du sujet représentant le groupe nosologique traumatique avec les quatre VOI d'un sujet sain d'âge similaire.

CHAPITRE 5

DISCUSSION

15. VARIABILITE NORMALE DE LA MICRO-ARCHITECTURE OSSEUSE TRABECULAIRE

Les variables micro-architecturales que nous observons ne sont pas corrélées de manière linéaire avec l'âge, une fonction de type puissance semble être la plus à même d'expliquer la distribution des mesures effectuées. Le développement d'un individu commence dès sa conception, et les variables mesurées évoluent très vite pendant les deux premières années du développement. On peut observer pour ces premiers temps de développement une augmentation ou une diminution très rapide de la valeur des différentes variables. C'est également à ce moment-là que s'observent les plus fortes variations de la vitesse de croissance (Pineau 1965). Nous observons une évolution non linéaire des variables micro-architecturales analysées. Ce résultat paraît somme toute assez normal, puisque la croissance elle-même n'est pas un phénomène linéaire, mais se matérialise par une succession de courbes en S (Tanner 1960 ; Pineau 1965). La croissance est soumise à de nombreuses variations de sa vitesse et de son accélération, entraînant malgré tout un gain de taille (Sempé *et al.* 1979). Si l'âge était l'unique facteur explicatif des variations micro-architecturales, alors les corrélations seraient bien plus prononcées que ce que nous observons ici.

Variations de la micro-architecture trabéculaire métaphysaire pendant la croissance

Sur une période de développement s'étalant de la vie *in utero* au début de l'âge adulte, il semble que le processus de croissance s'accompagne d'une augmentation de la longueur et de l'épaisseur des trabécules, d'une diminution du nombre de trabécules et de la proportion d'os trabéculaire. En revanche, la croissance semble n'avoir aucun effet sur la connectivité du tissu. La maturation osseuse, quant à elle, par le biais du modelage ou du remodelage, tend à faire diminuer le ratio volumique d'os trabéculaire, l'épaisseur et le nombre des trabécules, mais ne semble pas avoir d'effet sur la longueur des trabécules et sur la connectivité du tissu osseux trabéculaire.

Le nombre de trabécules est la variable la mieux corrélée à l'âge et montre une décroissance extrême pendant les deux premières années de formation. Les trabécules deviennent plus épaisses et plus grandes au cours du développement de l'individu. Le ratio volumique d'os trabéculaire diminue également avec l'âge, le tissu osseux trabéculaire est donc moins dense avec l'âge au cours du développement. La connectivité du réseau trabéculaire semble ne pas varier en fonction de l'âge. L'os trabéculaire situé à proximité directe de la surface métaphysaire présente le lien le plus fort avec

l'âge et représente l'os le plus récemment formé par le cartilage de croissance. Ce tissu osseux trabéculaire « neuf » est par nature moins remodelé (voire pas du tout) que l'os trabéculaire le plus éloigné du cartilage de croissance, qui présente généralement les corrélations les plus faibles, voire n'est pas corrélé du tout avec l'âge. L'os trabéculaire le plus éloigné de la surface métaphysaire est aussi le plus anciennement formé. Il est donc plus soumis au remodelage. Les variations de sa micro-architecture sont certainement à mettre en relation plus avec le remodelage et l'influence du milieu extérieur qu'avec le processus de croissance lui-même.

Rythmes de croissance et micro-architecture (Figure 91)

La croissance des os longs s'observe macroscopiquement par une augmentation de la longueur et de la largeur de l'os, surtout engendrée par la GH qui a une influence prépondérante sur l'activité des ostéoblastes et sur la productivité du cartilage de croissance (Sherwood 2006). La variabilité relevée dans la croissance des individus fait intervenir un nombre important de facteurs intrinsèques (régulations métaboliques et hormonales, hérédité, variations sexuelles, origine géographique) et extrinsèques (nutrition, infection, stress environnementaux, stress sociaux et culturels, influence du climat, du cadre de vie, du temps d'exposition au soleil, influence de l'activité physique). Cependant, les conséquences des différents facteurs entrant dans la régulation de la croissance se situent avant toute chose au niveau microscopique et doivent engendrer des variations micro-architecturales avant d'être visibles sur la macrostructure osseuse. L'os trabéculaire, formé par le cartilage de croissance, se modifie à mesure qu'il s'éloigne de son lieu de production pour disparaître en position inférieure de la métaphyse où la cavité médullaire se forme.

La croissance n'est pas un processus continu, 90 à 95% du temps correspondant à des phases de latence (Lampl 1993). Les variations de vitesse de croissance s'observent par une alternance de phases lentes et rapides, mais il semble également que toutes les parties du corps ne grandissent pas en même temps alternant la croissance des membres supérieurs et inférieurs. Une variabilité s'observe également entre les différentes parties d'un même membre (Depreux et Fontaine 1951 ; Ulijaszek *et al.* 1998). Quelle est l'utilité de ces variations de la vitesse de croissance ? Au niveau de la micro-architecture osseuse nous observons, à la suite d'autres auteurs, des variations importantes à mesure que le tissu osseux trabéculaire s'éloigne du cartilage de croissance (Fazzalari *et al.* 1997 ; Byers *et al.* 2000 ; Parfitt *et al.* 2000 ; Salle *et al.* 2002 ; Nuzzo *et al.* 2003 ; Cunningham et Black 2009 ; Kirmani *et al.* 2009). Ces modifications sont la conséquence du processus de remodelage osseux. Se pourrait-il que des phases de croissance rapide soient à mettre en relation avec la production massive de nouvelles microstructures osseuses par le cartilage de croissance et que les phases plus lentes soient en relation avec le remodelage ? Ainsi, les phases de latence observées dans le rythme

de la croissance pourraient être dédiées, au moins en partie, à la maturation de l'os trabéculaire déjà formé, afin de laisser le temps à l'os de s'adapter.

Les variations de la micro-architecture osseuse trabéculaire avec l'éloignement du cartilage de croissance diffèrent en fonction de la période de croissance considérée ou de la partie squelettique analysée (paragraphe 3.5.1., p. 64). Il ressort de la littérature qu'à proximité du cartilage, le nombre des trabécules est plus grand, les trabécules sont plus fines et peu espacées et le ratio volumique est très important. En s'éloignant du cartilage, les trabécules osseuses sont moins nombreuses et plus épaisses et présentent une organisation différentielle. Si nous observons le même comportement pour le nombre de trabécules et le ratio volumique, il n'en est pas de même pour l'épaisseur trabéculaire que nous voyons diminuer d'un volume d'intérêt à un autre. Ceci pourrait s'expliquer par un nombre de trabécules soumis à un contrôle biologique plus important que l'épaisseur trabéculaire (Fazzalari et al. 1997).

Stade fœtal / périnatal

Notre corpus d'étude ne contient qu'un seul sujet représentant la croissance *in utero*. Cependant, quelques données de la littérature sont disponibles. Pour le développement fœtal, le ratio volumique et l'épaisseur trabéculaire sont très importants, peu importe le site choisi. BV/TV peut atteindre un maximum de 30% pour diminuer et se stabiliser ensuite à un plateau autour de 25% (Fazzalari et al. 1997). Ces valeurs importantes reflètent ce que nous avons pu observer pour les individus périnatals de notre échantillon. Les fortes croissances ou décroissances que l'on a pu observer sont en partie expliquées par les valeurs extrêmes relevées sur les sujets périnatals. Il se trouve qu'au niveau de l'os trabéculaire iliaque fœtal le taux d'accroissement est 240 fois plus élevé que dans l'os trabéculaire iliaque d'enfant (Salle et al. 2002). Des variations aussi importantes dans les vitesses de croissance du tissu osseux trabéculaire humérale pourraient expliquer ces variations extrêmes de mesure.

Pendant le développement fœtal, la micro-architecture des fémurs et humérus ne montre aucune différence (Reissis et Abel 2012). Dans la région iliaque, la distribution des trabécules osseuses est plutôt homogène et isotrope chez le sujet périnatal (Volpato 2008).

Nos observations, associées aux éléments relevés dans la littérature, montrent que le développement fœtal et/ou périnatal de l'os trabéculaire se tourne vers une production massive et extrêmement rapide de matériel osseux avec peu de remodelage et de différenciation. Ceci semble se confirmer par le fait que la croissance est extrêmement dépendante de la nutrition pendant la petite enfance et surtout pendant la première année du développement (Bailey et al. 1984, Susanne 1993). Les besoins spécifiques à la croissance représentent une part non négligeable des apports

nutritifs, jusqu'à près de 50 % pour les premiers mois du développement. L'alimentation, définie culturellement, est un lien entre le contexte socio-économique et culturel et le phénomène biologique de la croissance (Takahashi 1984 ; Forment 1986 ; Susanne 1993).

Stades de l'enfance

Pendant la petite enfance, nous observons que le ratio volumique, le nombre de trabécules et la connectivité diminuent, l'épaisseur trabéculaire augmente, et la longueur trabéculaire n'évolue pas. Avec l'éloignement du cartilage de croissance, le ratio volumique, la longueur trabéculaire et la connectivité ne montrent pas de réelle modification. La maturation osseuse semble impacter uniquement l'épaisseur et le nombre des trabécules. D'une manière générale, il semble que les caractéristiques micro-architecturales de l'os trabéculaire évoluent beaucoup pendant la petite enfance avec un remodelage peu actif. La petite enfance semble ainsi se situer moins dans une logique d'accumulation de tissu osseux que le développement fœtal.

Entre la petite enfance et l'enfance, la longueur et l'épaisseur trabéculaires augmentent mais le nombre de trabécules diminue. Le ratio volumique et la connectivité de l'os trabéculaire ne semblent pas évoluer significativement.

Pendant l'enfance, il semble que la micro-architecture trabéculaire ne se modifie, sous l'effet de la croissance, que par son épaisseur trabéculaire. La maturation de l'os trabéculaire, par son remodelage, entraîne une diminution du ratio volumique, de l'épaisseur trabéculaire, du nombre de trabécules et une augmentation de la longueur trabéculaire. Pendant l'enfance, seule l'épaisseur trabéculaire modifie la micro-architecture, cependant un remodelage existant entraîne des modifications de la plupart des variables. Ainsi il semble que pour cette période de la croissance le remodelage devient plus actif que pour les périodes précédentes.

Dans l'absolu, l'os trabéculaire présente des différences micro-architecturales liées au sexe des individus au niveau de l'épaisseur trabéculaire, lorsque l'on s'intéresse à la totalité de l'échantillon et prenant en compte toute la période du développement. Cependant, cette différence absolue n'est pas due à la petite enfance où à l'enfance, puisqu'aucune distinction n'est mise en évidence pour ces deux périodes du développement. Ceci se confirme par ailleurs au niveau de la micro-architecture trabéculaire de la métaphyse distale du fémur qui ne présente pas non plus de différence liée au sexe chez les enfants, à niveau d'activité physique et taux de calcium identiques (Modlesky et al. 2011).

Entre l'enfance et l'adolescence, la connectivité du tissu osseux trabéculaire, la longueur et l'épaisseur des trabécules ne changent pas de manière significative. Seuls, le ratio volumique d'os trabéculaire et le nombre de trabécules diminuent.

L'adolescence

La période pubertaire est responsable de la majorité du dimorphisme sexuel (Hauspie *et al.* 1985). Même s'il semble que les déterminants génétiques de la croissance s'expriment le plus à l'adolescence (Frisancho *et al.* 1980 ; Kimura 1984), pendant cette phase de la croissance humaine, les hormones sexuelles sont l'un des facteurs déterminants contrôlant la croissance et le passage de la puberté. La testostérone et les œstradiols sont responsables du pic de croissance pubertaire, elles influencent la sécrétion de GH au niveau hypothalamique et pituitaire en augmentant l'amplitude des pulses de GH sans en altérer la fréquence (Hindmarsh 1998). De plus, trois gènes situés sur le chromosome 1 sont associés aux variations sexuelles de la micro-architecture et plus précisément avec le ratio volumique osseux et l'épaisseur trabéculaire (Mohan *et al.* 2012).

Pendant l'adolescence, période finale du développement, il semble que le ratio volumique et la connectivité de l'os trabéculaire, l'épaisseur, la longueur et le nombre des trabécules, n'évoluent plus. La maturation de l'os trabéculaire chez l'adolescent se limite à une diminution du ratio volumique, du nombre de trabécules et, pour les zones les plus éloignées du cartilage de croissance, de l'épaisseur des trabécules. C'est seulement au cours de l'adolescence que les différences entre filles et garçons vont s'exprimer au niveau de la micro-architecture osseuse trabéculaire. En effet, même si la longueur des trabécules et la connectivité du réseau trabéculaire ne montrent pas de variation sexuelle, il en est autrement du ratio volumique d'os trabéculaire, de l'épaisseur et du nombre des trabécules. Pour ces trois variables, les valeurs masculines sont plus importantes que les valeurs féminines. Le ratio volumique et la quantité de trabécules sont deux fois plus importants pour les garçons que pour les filles.

Des observations similaires sont relevées dans la littérature. Le passage de la puberté, au niveau de la métaphyse distale du tibia, tend à faire augmenter les différences entre filles et garçons au niveau du volume osseux et de l'épaisseur trabéculaire. L'augmentation de ces variables pendant la croissance est visible pour les deux sexes, mais de manière plus marquée pour les garçons (Wang *et al.* 2010). Contrairement à ce que nous observons pour l'humérus, au niveau tibial, le nombre de trabécules, tend à rester le même entre les sexes au moment de la puberté (Wang *et al.* 2010). Pour le membre supérieur, au niveau de la métaphyse distale du radius, cette différence entre les sexes est également retrouvée. Elle s'explique par un faible changement dans la micro-architecture féminine contrairement aux garçons, pour lesquels une corrélation avec l'augmentation des taux hormonaux a été montrée. En effet, la testostérone pourrait être un facteur régulant le développement de la micro-architecture osseuse trabéculaire (Kirmani *et al.* 2009). Pour les hommes, le radius présente une structure plutôt en plateau, avec des trabécules plus fines, plus nombreuses et moins espacées, une connectivité et un degré d'anisotropie plus élevés que chez les

femmes. Il semble que les variations liées au sexe relevées au niveau du radius tendent à s'exprimer relativement tôt (Khosla *et al.* 2006 ; Wang *et al.* 2010). Ces différences sexuelles sont plus importantes au niveau du radius que du tibia (Wang *et al.* 2010). Il existe, également, plus de variables influencées par le sexe au niveau de l'humérus, que du tibia. Il semble ainsi que le membre supérieur soit plus sensible à des variations sexuelles que le membre inférieur.

Ces variations sexuelles de la micro-architecture osseuse trabéculaire sont observées de manière très hétérogène à travers le squelette, et peuvent se manifester à l'intérieur d'un os comme entre deux os (Eckstein *et al.* 2007 ; Barvencik *et al.* 2010). Des sites comme le calcaneus, la crête iliaque ou les vertèbres lombaires ne présentent aucune différence (Eckstein *et al.* 2007). Il semble donc que les parties osseuses les moins soumises aux contraintes mécaniques (parties supérieures du corps) soient susceptibles de présenter des différences, liées au sexe, plus marquées.

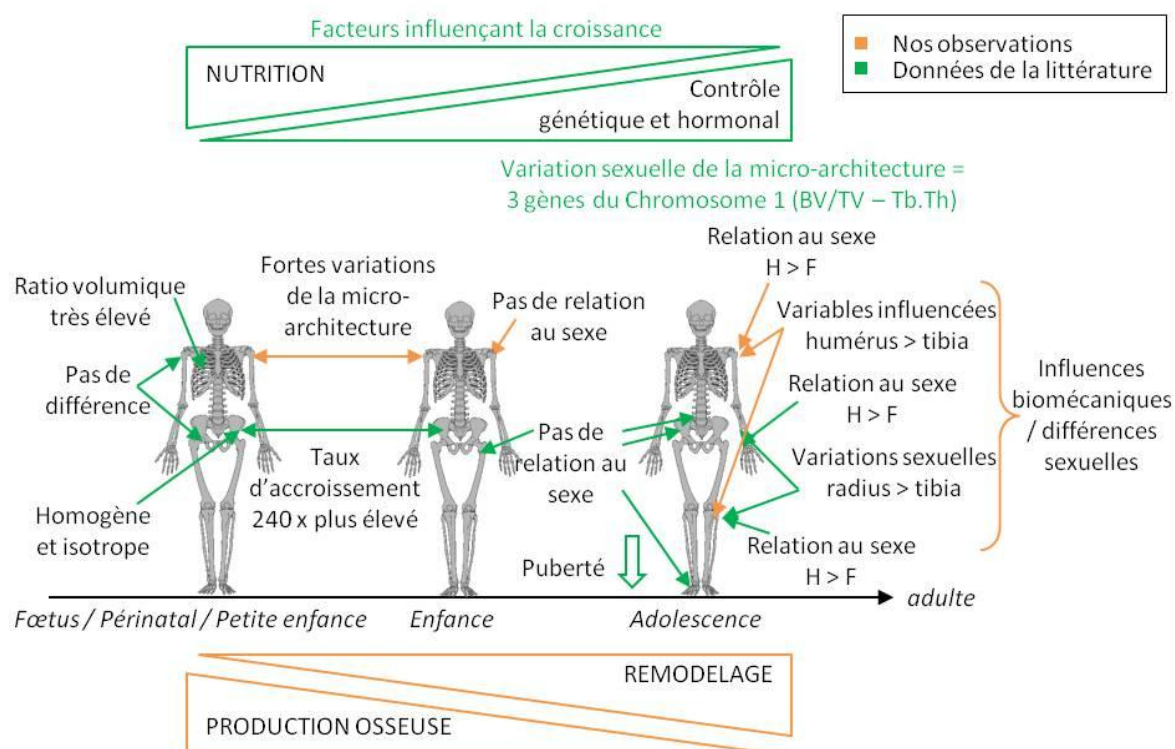


Figure 91 - Variations de la micro-architecture osseuse trabéculaire pendant la croissance : facteurs d'influence et effets sur le développement.

L'analyse de la micro-architecture des humérus d'une même paire d'individus adolescents a permis de montrer qu'il n'existe pas de prédominance systématique d'un côté par rapport à l'autre. Et cela, même si des différences entre les deux côtés sont plus marquées pendant cette période. Ainsi, si des différences existaient entre des individus, elles ne seraient pas liées à la latéralité. Nous avons déjà pu montrer qu'il en est de même pour la période de l'enfance (Colombo *et al.* 2013). On peut s'étonner de ne pas trouver dans notre étude de marques claires de dominance d'un membre dans

sa micro-architecture, étant donné que l'utilisation prédominante d'un membre par rapport à l'autre s'acquiert avec l'âge et le développement psychomoteur d'un individu. De plus, une asymétrie macrostructurale des membres a déjà été relevée pendant la croissance et peut être mise en relation avec une utilisation intense d'un membre par rapport à l'autre (Blackburn *et al.* 2011). L'analyse de la micro-architecture de seconds métacarpiens a permis, quant à elle, de mettre en relation l'asymétrie observée avec la latéralité et la dominance d'un membre (Lazenby *et al.* 2008b). Cet ensemble de faits met à nouveau en évidence le caractère site-dépendant du développement micro-architectural. Il semble donc que la latéralité ne soit pas marquée au niveau de la métaphyse humérale, quelle que soit la période de la croissance analysée.

16. VARIABILITE PATHOLOGIQUE DE LA MICRO-ARCHITECTURE OSSEUSE TRABECULAIRE

Les maladies osseuses, pouvant intervenir à n'importe quel moment du développement, de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, ont des conséquences sur la croissance et la maturation des individus affectés. Ces maladies peuvent être la conséquence de désordre des processus ontogéniques, de régulation de la croissance, des fonctions systémiques de l'os, d'anomalies de la composition de l'os ou du cartilage, ou être consécutifs à des infections, des traumatismes, et peuvent entraîner un développement anormal de tout ou partie du squelette. Les atteintes osseuses peuvent être directement liées à la maladie ou être la conséquence d'autres maladies non spécifiques.

Toute modification du tissu osseux passe nécessairement par une production ou une destruction de celui-ci et donc obligatoirement par des changements de sa structure. Les moyens d'actions peuvent toucher n'importe quel élément constitutif ou régulateur des lignées chondroblastiques, ostéoblastiques ou ostéoclastiques. De plus des combinaisons de ces différentes composantes peuvent exister et être modulées, entraînant hypothétiquement une grande variabilité pathologique de la micro-architecture osseuse trabéculaire. C'est en effet ce que nous avons pu observer à travers les quelques cas étudiés. Deux constats semblent, tout de même, ressortir de ces observations (Figure 92) :

(1) malgré le contexte pathologique dans lequel se sont développés ces individus, il semble que l'âge et notamment la période de croissance dans laquelle se situe l'individu conserve une certaine influence sur le développement de la micro-architecture osseuse. Les individus nés d'une mère a- ou hypochondroplase illustrent cet aspect. Les individus pathologiques périnataux montrent une évolution de leur micro-architecture tout à fait différente de celle observée pour la fille plus âgée de cette fratrie.

(2) il semble aussi que le caractère local ou général du processus pathologique impliqué dans la maladie ait une influence sur les comportements des variables analysées. En effet, l'a- ou l'hypochondroplasie et l'humérus *varus* sont des processus locaux, impliquant uniquement le cartilage de croissance. Le ratio volumique et l'épaisseur trabéculaire apparaissent être les éléments les plus variables. Les autres variables restent dans la variabilité normale. Pour l'anémie, le rachitisme et l'histiocytose langerhansienne, trois maladies appartenant à des groupes nosologiques différents, mais qui touchent l'ensemble du tissu osseux, on observe des variations similaires du ratio volumique, du nombre de trabécules et la connectivité du réseau trabéculaire par rapport à la variabilité normale et des différents volumes d'intérêts entre eux. Il serait possible de parler ici d'un « schéma pathologique » de la micro-architecture osseuse trabéculaire.

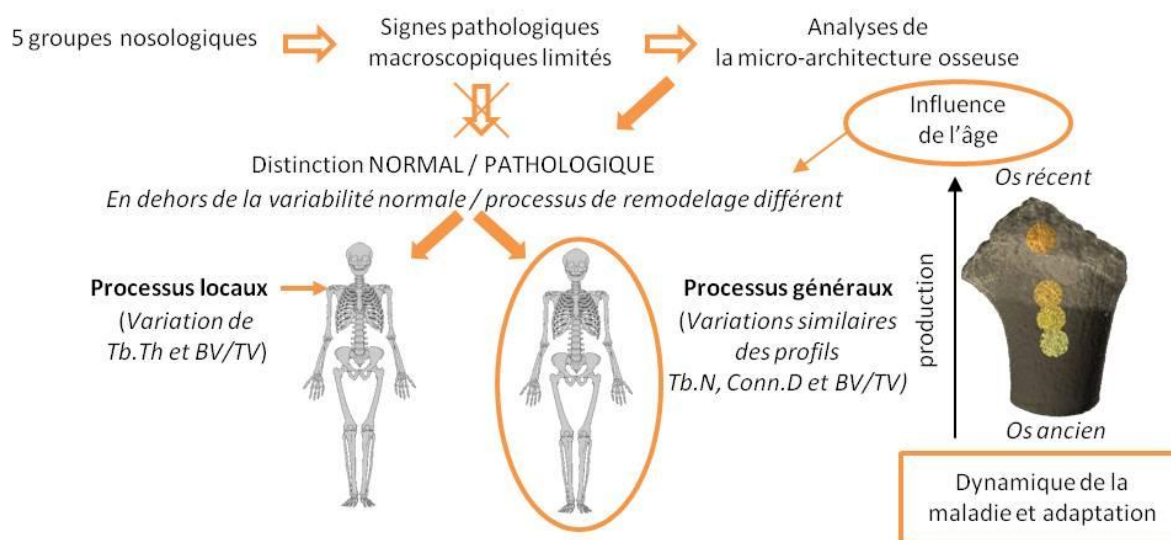


Figure 92 - Variations pathologiques de la micro-architecture osseuse trabéculaire : facteurs d'influence et effets sur le développement.

Dans les divers cas que nous avons étudiés, les sujets sont trop jeunes pour présenter des variations en fonction du sexe. Cependant les ostéopathies peuvent préférentiellement cibler un sexe plutôt que l'autre. L'ostéoporose (même si cette maladie ne caractérise pas le développement) est une maladie touchant le plus souvent les femmes que les hommes et dont la micro-architecture osseuse est très fortement impactée. En plus de sa relation avec le vieillissement (ostéopénie physiologique) elle est mise en lien avec les taux hormonaux. Souvent les pathologies permettent de mieux comprendre les processus du développement normal. Dans notre cas, l'analyse de l'humérus *varus*, permet de mettre en évidence que l'utilisation asymétrique d'un membre peut entraîner des variations de sa microarchitecture osseuse.

Comme nous avons pu le proposer dans une précédente étude (Demangeot *et al.* 2014), l'étude de la micro-architecture osseuse peut apporter des éléments de réponse à la question de

savoir si un individu est pathologique ou non. . Cette proposition se vérifie ici. En effet, cette question se posait pour des enfants dont la mère est une naine achondroplase ou hypochondroplase. Le risque de transmission à la descendance est très élevé (1/2). Une telle maladie (surtout s'il s'agit d'hypochondroplasie), peut ne pas être détectée précocement, et se révéler plusieurs mois après la naissance. L'évolution de la micro-architecture osseuse ne correspond pas aux modifications observées dans le contexte de développement normal. Nous avons pu mettre en évidence des variations micro-architecturales différant de la variabilité normale pour deux des trois individus périnataux. Ces deux sujets présentent les mêmes modifications micro-architecturales, ce qui permet de retenir leur statut pathologique, ayant certainement hérité de la maladie de leur mère.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La micro-architecture osseuse varie différemment pendant et entre les phases de la croissance, elles-mêmes dépendantes de facteurs de régulation distincts. Notre travail a porté sur une analyse monovariée des principales variables caractérisant la micro-architecture tridimensionnelle du tissu osseux trabéculaire. Cependant, la variabilité micro-architecturale du tissu osseux en croissance ne peut être pleinement appréhendée qu'en associant l'évolution de l'os trabéculaire à celle de l'os cortical. En effet, ces deux tissus osseux se forment, croissent et se modifient conjointement. Il en est de même pour les variables qui les caractérisent, qui sont dépendantes les unes des autres.

Une des thématiques de recherche méthodologique en anthropologie biologique est d'améliorer les critères d'identification individuelle (âge et sexe). Pour la détermination de l'âge au décès chez les individus immatures, même si les méthodes actuellement utilisées offrent des estimations relativement satisfaisantes en comparaison de celles des sujets matures, l'amélioration des estimations par l'identification des biais est toujours pertinente. En revanche, en dehors de la détermination du sexe génétique par les méthodes moléculaires appliquées aux restes osseux anciens, il n'existe aucune méthodologie fiable de détermination du sexe osseux des individus immatures. L'analyse monovariée des variables étudiées dans ce travail ne montre pas que la micro-architecture osseuse est un bon marqueur d'âge. S'il existe bien des corrélations avec l'âge, celles-ci n'expliquent pas suffisamment la variabilité mesurée pour les utiliser comme des estimateurs. En revanche, des variations dans l'évolution de la micro-architecture sont observées entre les différents volumes d'intérêts. Cette évolution de la micro-architecture au sein d'un même os pourrait être spécifique de la période de croissance. Une analyse multivariée pourrait permettre d'identifier et d'isoler des groupes d'individus en rapport avec la phase de croissance dans laquelle ils se trouvent.

Même s'il existe, pendant l'adolescence, des différences significatives dans la micro-architecture osseuse trabéculaire entre individus masculins et féminins, les variabilités identifiées pour chaque sexe ne sont pas suffisamment discriminantes pour utiliser isolément les paramètres étudiés comme marqueurs de diagnose sexuelle.

Les maladies sont le facteur principal pouvant entraîner des mauvaises estimations d'âge, de par les variations, arrêt, ralentissement ou accélération des processus de croissance et de maturation. La micro-architecture est plus sensible à des atteintes pathologiques puisque qu'elle réagit à un niveau microscopique. Si les variables analysées dans le cadre de ce travail ne se révèlent pas en elles-mêmes pathognomoniques, elles attestent du développement anormal de l'os et donc

du statut pathologique de l'individu observé. Au stade actuel de notre recherche, l'étude de certaines tendances multi-variables serait intéressante à approfondir en terme nosologique.

Un éventail important de variables reste encore à analyser ayant un intérêt fondamental dans le domaine des sciences anthropologiques et médicales.

Ce travail ouvre ainsi des perspectives de recherche multiples, à la fois méthodologiques, fondamentales et appliquées.

17. OPTIMISATIONS METHODOLOGIQUES

La méthodologie que nous avons mise en œuvre peut être améliorée sous différents aspects : le contrôle et la quantification des biais des images microtomodensitométriques, le protocole de sélection des volumes d'intérêt ou les outils de quantification micro-architecturale. Chacun de ces points sera abordé de manière non exhaustive.

17.1. Biais d'image μ TDM

Un des principaux biais est celui des effets de volumes partiels lorsque la résolution d'acquisition n'est pas suffisante pour s'en extraire. En fonction des filtres appliqués lors des acquisitions microtomodensitométriques, les effets de volume partiel peuvent être différents. Même si, sur des structures aussi grandes que le crâne, l'application de différents filtres n'aura pas d'incidence sur la reconstruction surfacique (Guyomarc'h 2011) rien n'est moins sûr pour des structures aussi petites que les trabécules osseuses et cela même si les acquisitions sont faites à une très fine résolution. Il serait intéressant de mettre en place une détection de ces effets de volume partiel afin de juger de leur influence dans les résultats et de connaître et quantifier l'erreur qu'ils apportent en plus de la variabilité relevée sur les mesures effectuées.

17.2. Protocole de sélection des VOI

Il semble que le protocole de sélection des VOI soit valable et utilisable en l'état. En effet, nos résultats permettent d'attester d'une bonne répétabilité et d'une bonne reproductibilité des zones produites. De plus, les possibles légères variations de positionnement n'ont qu'une très faible influence sur les résultats. Cependant, faire varier certains paramètres dans le protocole de sélection permettrait probablement de réduire davantage les variations intra- et inter-observateurs. En effet, diminuer le nombre d'étapes réduit par la même occasion le nombre de possibilités d'erreur. Par

exemple, il serait intéressant de vérifier si le calcul du barycentre d'un *path3D* redistribué plutôt que celui d'une projection redistribuée de ce *path3D* diminuerait les variations possibles.

La sélection de volumes d'intérêt relativement petits plutôt qu'une analyse de l'ensemble de l'os trabéculaire disponible peut être une piste d'amélioration. Nous avons pu voir, en effet, que des petites zones d'intérêt peuvent être tout à fait représentatives du volume et refléter une certaine variabilité intra-individuelle en comparant les volumes d'intérêt les uns avec les autres. Il serait, cependant, intéressant de vérifier si des volumes d'intérêt plus grands seraient plus informatifs qu'une succession de zones plus restreintes, et ainsi remplacer VOI2, VOI3 et VOI4 par un seul et unique VOI, comme cela a pu être proposé par d'autres auteurs (Scherf *et al.* 2013).

De plus, il serait certainement nécessaire d'ajouter un VOI entre les VOI1 et VOI2 afin d'éviter cette rupture virtuelle dans le développement de la micro-architecture que nous avons arbitrairement mis en place ici.

Enfin, nous nous sommes principalement intéressé à la croissance en longueur. Pour aborder les processus biologiques de manière plus complète, il faudrait également analyser les variations de la micro-architecture osseuse lors de la croissance en largeur des os. Il serait donc intéressant d'étudier les variations de la micro-architecture osseuse trabéculaire en ajoutant des VOI latéraux, et de tester l'effet de ces déplacements dans les sens latéro-médial et antéro-postérieur pour juger des biais de position des VOI.

17.3. Développements informatiques

Les méthodologies développées ici peuvent être améliorées et optimisées. Il nous semble que l'exploitation du squelette 3D doit être encore améliorée en ce qui concerne les quantifications d'épaisseur notamment. Les principes de la squelettisation et de la topologie sont des concepts qui ne sont pas à remettre en cause. Les travaux attestant de leur utilité sont nombreux, quel que soit le domaine considéré. Plusieurs algorithmes de squelettisation existent (Palagyi *et al.* 2001 ; Tran et Shih 2005 ; Arlicot *et al.* 2010 ; Jennane *et al.* 2012), celui qui a été choisi ici semblait être le plus adapté pour les spécialistes de la question. De nombreuses précautions et moyens de contrôle ont été mis en œuvre, suffisamment pour affirmer qu'informatiquement les opérations effectuées par le logiciel correspondent bien à ce qui est commandé et transcrit dans le code source. Il existe des algorithmes de suivi (Fridman *et al.* 2004), qui, combinés au squelette, permettraient de suivre l'évolution de l'épaisseur trabéculaire sur toute sa longueur en tenant compte des changements d'orientation des trabécules et permettrait ainsi par un système de sondes orthogonales au squelette d'être au plus près de l'épaisseur trabéculaire réelle. De cet algorithme, il peut être également tiré la forme de chaque trabécule. Les sondes envoyées permettent d'obtenir une épaisseur minimale et

une épaisseur maximale de la trabécule à chaque point de son squelette. Le ratio de ces deux valeurs, permet de donner une idée microlocale de la forme trabéculaire. Plus le ratio s'approche de 1, plus la section est ronde, plus il tend vers 0 plus la section est elliptique. La moyenne des valeurs obtenues donne ainsi un indice de la forme de chaque trabécule, plus elle est proche de 1, plus la trabécule est cylindrique ; plus elle tend vers 0, plus elle est aplatie. Une autre variable majeure intégrant l'analyse de la micro-architecture osseuse concerne l'anisotropie du tissu osseux qu'il conviendrait de quantifier par l'analyse de l'angulation et de l'orientation de chaque trabécule osseuse. Il nous semble, par ailleurs, que les développements de cartographie 3D d'épaisseur, de forme (Stauber et Müller 2006b ; Saha *et al.* 2010) de connectivité, d'anisotropie (Ketcham et Ryan 2004), en complément d'indice de ces variables mesurées en 3D, permettraient d'affiner l'analyse de la micro-architecture osseuse trabéculaire.

L'espacement trabéculaire, (Tb.Sp), est une variable présente dans toutes les études traitant de micro-architecture osseuse trabéculaire. Il est possible en deux dimensions, sur des coupes histologiques, d'observer des espaces inter-trabéculaires clos. Cependant en 3D, tous les éléments de vide interstitiel sont liés les uns aux autres, faisant de l'espace inter-trabéculaire une entité unique. Nous avons commencé à réfléchir à un nouvel algorithme permettant de faire grossir pas à pas une boule à partir de chacun des voxels constituant le vide interstitiel. Le grossissement de cette boule continuerait tant qu'il n'y a pas de point de contact avec une trabécule. Le grossissement s'arrête et la boule est validée si elle répond à ces conditions : (1) la boule touche au moins quatre points appartenant à l'os trabéculaire lors d'un même pas et (2) au moins l'un de ces quatre points est sur la demi-boule opposée (Erreur ! Source du renvoi introuvable.). Le grossissement peut s'arrêter lorsque qu'il y a moins de quatre points de contact, mais dans ce cas, la boule n'est pas validée.

Les outils que nous avons développés permettent de quantifier les variables caractéristiques de la micro-architecture osseuse directement en 3D. Ceci a obligatoirement entraîné une redéfinition de ces variables et de leurs unités, ce qui rend difficilement comparable nos résultats avec ceux pouvant être produits par les logiciels comme CT_analyser et BoneJ (Doubé *et al.* 2010). Cependant, il serait tout de même pertinent d'utiliser ces logiciels sur nos images μ TDM dans un but comparatif. Nos variables étant redéfinies selon une approche strictement tridimensionnelle, les études publiées jusqu'alors ne peuvent pas servir de validation à nos résultats. De plus, il reste toujours une incertitude dans la réalité des résultats produits, même si les aberrations de mesures ont pu être relevées par différents tests informatiques et observations expertes. Pour valider totalement la réalité des mesures effectuées avec nos outils, il serait nécessaire de développer un fantôme, représentatif de la micro-architecture osseuse trabéculaire, pour lequel on connaîtrait toutes les

caractéristiques (taille, forme, connectivité, *etc.*) et mimant la structure multiconnexe de l'organisation micro-architecturale. Il devrait être plus complexe que les modèles virtuels déjà proposés dans la littérature (Stauber et Müller 2006b).

Au niveau de l'analyse du squelette, il nous semble qu'une analyse par morphométrie géométrique 3D serait pertinente pour faire abstraction de l'effet de la taille des structures en relation avec l'âge.

18. PERSPECTIVES AUXOLOGIQUES

L'approfondissement des connaissances de la variabilité tridimensionnelle de la micro-architecture osseuse trabéculaire en croissance, passe par l'élargissement de l'effectif analysé. Un échantillon idéal pourrait être constitué d'au moins cinq filles et cinq garçons pour chaque classe d'âge annuelle, soit au moins 200 individus d'âge compris entre 0 et 20 ans. A côté de cet effectif théorique qui peut être difficile à atteindre, une alternative intéressante serait d'accroître les effectifs des catégories correspondants aux âges charnières de la vie immature de l'individu à savoir la période périnatale et l'adolescence.

Il est connu que le dimorphisme sexuel *s.l.* s'exprime à l'adolescence avec l'augmentation des taux d'hormones sexuelles. Au niveau osseux, le dimorphisme se reconnaît essentiellement au niveau du bassin et notamment de l'os coxal. La détermination du sexe peut ainsi se faire sur des restes squelettiques dès la fin de l'adolescence. Avant cette étape, il n'est pas possible de déterminer le sexe osseux des enfants. Un certain déterminisme génétique existe déjà, cependant les caractères osseux ne sont peut-être pas encore développés. Il pourrait être envisagé que ce changement d'échelle, passant de la macrostructure osseuse à la micro-architecture osseuse, puisse mettre en évidence des critères distinctifs.

Plus l'individu vieillit, moins les critères d'estimation de l'âge sont précis. En effet, il est possible de donner un âge au décès à la semaine près pour les individus périnataux, au mois et à l'année près pour les enfants et à plusieurs années près pour les adolescents. Quantifier la fusion épiphyso-métaphysaire pourrait permettre d'affiner l'estimation de l'âge des adolescents et des jeunes adultes. Pour le moment, cette fusion est jugée selon un mode qualitatif en trois stades, non fusionnés, fusionnés, en cours de fusion (Coqueugniot et Weaver 2007 ; Coqueugniot *et al.* 2010). Quantifier la fusion permettrait d'augmenter le nombre de stade ou d'obtenir des formules d'estimation en tenant compte d'une ou plusieurs épiphyses.

Une meilleure compréhension du développement micro-architectural trabéculaire pendant la croissance passe en plus de l'étude de la croissance en largeur des os longs, par une analyse de la micro-architecture de leurs épiphyses.

Les techniques d'imagerie médicale se développent de plus en plus et sont de plus en plus perfectionnées à un point tel que des faibles doses de rayons X peuvent maintenant permettre d'obtenir des résolutions assez fines pour estimer la micro-architecture osseuse trabéculaire. Le *peripheral Quantitative Computed Tomography* (pQCT) et les micro-IRM (μ IRM) permettraient de faire des suivis longitudinaux du développement de la micro-architecture osseuse pendant la croissance.

18.1. Le moment de la naissance

La naissance ne représente pas un événement particulier sur la courbe de croissance. Aucun changement de vitesse ou d'accélération n'est perceptible à ce moment précis du développement de l'individu (Guihard-Costa 1993). A l'heure actuelle, la ligne néonatale est le seul marqueur permettant de savoir si un sujet périnatal est né et a survécu à sa naissance (Witzel 2014). Cette ligne correspond à une perturbation du processus de minéralisation de l'émail dentaire. Elle est matérialisée par des changements d'orientation des prismes formant l'émail. Cette perturbation est en relation directe avec le stress de la naissance et elle est visible sur les dents en cours de formation à ce moment précis : les dents déciduales et les premières molaires permanentes (Schour 1936). Pour que ce marqueur soit identifié, il est nécessaire que le nouveau-né ait vécu une dizaine de jours (Whittaker et Richards 1978). L'utilisation de ce marqueur intéresse aussi bien l'anthropologie biologique (Smith et Avishai 2005) que forensique (Skinner et Dupras 1993). Cependant, son identification entraîne une destruction des pièces osseuses et dentaires puisqu'elle nécessite une analyse microscopique de lame mince. Même si, récemment, il a été montré que la ligne néonatale pouvait être identifiée par microtomodensitométrie synchrotron (Tafforeau et Smith 2008), technique non destructive, la détection de la ligne néonatale nécessite obligatoirement la présence de dents.

Le passage du stade foetal au stade néonatal implique un changement brutal de milieu physique. Le développement prénatal, *in utero*, ne se fait pas avec les mêmes contraintes physiques (pesanteur diminuée, flottabilité et poussée d'Archimède) que le développement post-natal (pesanteur terrestre et poids du corps). Il a été mis en évidence sur les astronautes une perte de la masse osseuse après un séjour dans l'espace (Lang *et al.* 2004) et il a été montré expérimentalement que l'os trabéculaire soumis artificiellement à une microgravité voit ses caractéristiques micro-architecturales changer (Cosmi *et al.* 2009). Ce changement d'environnement biomécanique, associé à un taux de modelage extrêmement élevé (Valentin et Streffer 2002), pourrait être détecté par l'identification de changements de micro-architecture osseuse trabéculaire traduisant un signal de naissance.

Cette perspective est à tester sur un échantillon très large de sujets périnataux d'âge connu (durée gestationnelle, date de naissance, date de décès dans les cas de survie), afin de pouvoir étudier le plus précisément possible l'existence d'un éventuel « signal de naissance » mesurable au niveau de la micro-architecture osseuse. Il serait également intéressant d'effectuer ces observations sur plusieurs volumes d'intérêt répartis sur tout le squelette.

L'identification d'un signal de naissance peut avoir des implications dans la compréhension de pratiques funéraires. Ceci pourrait éventuellement expliquer des différences de pratiques ou de gestes qui seraient mis en évidence dans le groupe des sujets périnataux. De même, ce marqueur anthropologique, s'il était suffisamment fiable, pourrait avoir une importance pour les sciences médico-légales.

18.2. Croissance et biomécanique : la question de la mise en place de la marche bipède chez l'enfant

La micro-architecture trabéculaire varie en fonction des contraintes subies et auxquelles elle s'adapte. La comparaison entre des éléments des membres supérieurs et inférieurs les plus sollicités pendant le développement de la marche bipède chez l'enfant permettrait certainement d'identifier les rythmes de mise en place de la station debout.

Le développement *s.l.* inclut, outre ses composantes physique et biologique, des déterminants sociaux, et psycho-cognitifs, traduisant l'adaptation de l'enfant à sa culture. Le développement psychomoteur est un processus continu qui se définit par des changements structuraux des niveaux d'organisation fonctionnelle. Il permet à l'organisme d'augmenter ses capacités et de maîtriser efficacement les différents niveaux d'organisation (Barbe et Tourrette 1999).

La croissance prénatale se divise en deux phases, l'une correspondant au développement embryonnaire et l'autre au développement fœtal ; la croissance post-natale, en trois phases : la petite enfance, l'enfance et l'adolescence. Le passage d'une phase à l'autre est marqué par des variations de la vitesse de croissance et des changements d'accélération. Les rythmes et les proportions des segments corporels varient tout au long de la croissance.

Le développement psychomoteur d'un enfant est directement corrélé à sa maturation cérébrale (Sylla *et al.* 2007). Au cours de la petite enfance, le développement psychomoteur est marqué par deux acquisitions importantes : la locomotion indépendante et le langage (Barbe et Tourrette 1999). La locomotion indépendante est décrite comme étant un processus d'intégration de nécessités posturales et de nécessités dynamiques ne pouvant se faire qu'en station debout et qui s'acquiert pour l'enfant actuel entre 9 et 18 mois (Barbe et Tourrette 1999). Ce processus se découpe

en plusieurs étapes, pour lesquelles l'étape n est un pré-requis à l'étape $n+1$. Elle commence par le développement d'un certain nombre de réflexes, tous acquis dans les deux semaines suivant la naissance. Elle est suivie du contrôle et du maintien de la tête vers 2,5 - 3 mois. La station assise en appui sur les bras s'acquiert entre 2 et 4 mois. Le tonus musculaire du dos intervient dans l'acquisition de la station assise autonome et à 9 mois tous les enfants peuvent s'asseoir seul et sans soutien. La station debout se met en place entre 6 et 12 mois. A 8 mois, l'enfant est normalement capable de passer d'une position couchée à une position verticale ; à 13 mois tous les enfants peuvent se mettre debout en s'aidant des mains. A 18 mois un enfant est capable de marcher seul, mais il faut attendre l'âge de 6 ans pour que sa marche devienne comparable à celle d'un adulte (Barbe et Tourrette 1999). Entre la maîtrise de la station assise et celle de la locomotion bipède, les enfants peuvent mettre en place d'autres stratégies de déplacement autonome qui sont la reptation et la locomotion quadrupède (Barbe et Tourrette 1999).

Un certain nombre de facteurs font varier l'âge moyen de ces différentes acquisitions locomotrices. La motricité d'un bébé évolue en relation étroite avec son niveau de vigilance mais également avec la répartition du tonus musculaire (Barbe et Tourrette 1999). Un contexte pathologique survenant pendant la croissance est une cause de variation. Les informations visuelles sont essentielles au contrôle de la posture pour des enfants commençant à se tenir debout seul (Barbe et Tourrette 1999). L'absence de ces stimuli chez des enfants aveugles entraîne des retards importants dans l'acquisition de la marche (Levtzion-Korach *et al.* 2000). Pour certains, la bipédie peut même ne jamais se développer. Des cas d'adultes quadrupèdes ont été rapportés et mis en relation avec une hypoplasie du cervelet (Tardieu 2012).

Dans les populations actuelles, il semble que les rythmes du développement de la marche bipède chez l'enfant soient variables et dépendent en grande partie du contexte socioculturel (Bril 1997 ; Levtzion-Korach *et al.* 2000 ; Berger *et al.* 2007 ; Sylla *et al.* 2007 ; Lopes *et al.* 2009) et de la place accordée au nouveau-né et au petit enfant dans la société (Bril 1997 ; Sylla *et al.* 2007). Les interactions avec l'entourage familial, par la qualité des échanges affectifs, l'encouragement de la motivation à marcher (Barbe et Tourrette 1999) et l'apprentissage fourni (Berger *et al.* 2007 ; Sylla *et al.* 2007 ; Lopes *et al.* 2009) sont des facteurs importants entrant dans la variabilité de ces rythmes. Il semblerait que les enfants africains soient plus précoces dans l'acquisition de la marche (mais également dans la propreté et le langage) comparés aux enfants européens (Bril 1997 ; Sylla *et al.* 2007). Chez les Bambaras, un enfant marche seul à 12 mois (Bril 1997) contre 16 à 18 mois en moyenne pour un enfant européen. Le portage de l'enfant entraîne un développement du tonus musculaire plus rapide et un développement psychomoteur également plus rapide (Bril 1997). Sylla et collaborateurs mettent en évidence une plus grande précocité de l'acquisition des stations assise et debout et de la marche bipède par rapport aux références européennes. L'acquisition de la

marche et du langage sont des périodes importantes du développement de l'enfant, marquant les débuts de l'autonomie et de l'individualisation fortement valorisées dans certaines cultures africaines ; leur précocité est un motif de fierté familiale et sociale (Sylla *et al.* 2007).

Chez le fœtus, le réseau trabéculaire des fémurs et humérus ne montre aucune différence (Reissis et Abel 2012). En effet, *in utero*, les membres supérieurs et inférieurs sont soumis aux mêmes contraintes physiques et biomécaniques (Frost 1990a, 1990b), leur réseau micro-architectural répond donc de manière similaire.

Pendant la croissance, avec la mise en place de la station érigée et l'augmentation de la charge supportée par le squelette, qui s'accroît avec l'augmentation de la masse corporelle, le fémur s'adapte par remodelage à cette contrainte du poids du corps et prend sa forme particulière. Sa morphologie adulte est très éloignée de celle du jeune enfant, contrairement à la morphologie humérale, qui par sa ressemblance avec celle de l'adulte, montre que les contraintes mécaniques sur l'humérus ne changent pas de nature pendant la croissance (Frost 1990a, 1990b). Seule l'observation d'une torsion de la tête humérale a été reliée à des facteurs autant génétiques qu'environnementaux (Cowgill 2007).

La densité et l'organisation trabéculaires traduisent le développement et l'adaptation du tissu osseux aux contraintes mécaniques (Frost 1990a) ; certaines dépendent de la croissance elle-même (Henderson et Carter 2002). Cette adaptation de la micro-architecture osseuse aux contraintes biomécaniques a été expérimentalement démontrée sur l'animal (Tanck *et al.* 2001 ; Barak *et al.* 2011). Des contraintes biomécaniques semblables dans un registre locomoteur comparable chez des espèces différentes ont montré des adaptations similaires du tissu osseux, se traduisant par une organisation trabéculaire similaire (Ryan et Ketcham 2005). L'analyse multivariée de l'architecture trabéculaire permet donc de définir un signal du mode de locomotion (Ryan et Shaw 2012).

Du fait de sa locomotion bipède permanente, le primate humain a libéré son membre thoracique (supérieur) de toute contrainte locomotrice (Scheuer et Black 2000). Des différences micro-architecturales apparaissent entre les os des membres supérieurs et inférieurs pendant les premières années de la croissance de l'enfant et sont notamment liées à l'acquisition de la marche (Ryan et Krovitz 2006).

Les comportements locomoteurs alternatifs précédant la marche bipède ont des signaux morphologiques propres. A quatre pattes, la répartition des contraintes sur le cartilage de croissance distal du fémur n'entraîne pas de différenciation de croissance des condyles. Avec l'acquisition de la station bipède, la répartition des forces change et la croissance devient plus active, là où les forces de pressions sont plus grandes entraînant l'asymétrie condylienne (Tardieu 2012). Avec l'acquisition de la marche bipède, les membres supérieurs et inférieurs des enfants changent radicalement de mode

de contraintes biomécaniques. Chacun des membres se spécialise, réagissant à ses propres contraintes. Le membre inférieur devient directement soumis aux contraintes pondérales et ses os acquièrent une forme et une micro-architecture optimisées pour permettre une bipédie efficace. Le membre supérieur, libéré de ses contraintes locomotrices, se spécialise dans l'utilisation de la main (Osborne *et al.* 1980 ; Scheuer et Black 2000). La réactivité du tissu osseux (Salle *et al.* 2002), faisant suites à ces changements radicaux de contraintes biomécaniques, entraîne inévitablement des différences importantes de la micro-architecture osseuse, entre membres supérieurs et inférieurs.

Ces éléments permettent de proposer plusieurs pistes de réflexion portant sur le développement psychomoteur et son évolution dans le genre humain. (1) Peut-on identifier, par l'analyse micro-architecturale, un signal spécifique de l'acquisition de la marche bipède chez le jeune enfant ? (2) Peut-on mettre en évidence des signaux micro-architecturaux fiables caractérisant les modes de locomotions alternatifs précédant l'acquisition de la marche bipède ? (3) Peut-on identifier sur cette base, des différences dans les rythmes d'acquisition de la marche bipède chez les enfants fossiles par rapport à ceux des populations actuelles ? (4) Peut-on évaluer la signification de ces possibles différences en termes de précocité de la maturation psychomotrice et neurocognitive chez les hominidés fossiles ?

19. PERSPECTIVES EN (PALEO) PATHOLOGIE

19.1. Micro-architecture et santé publique

Actuellement, même si le rachitisme est devenu rare (depuis la supplémentation des laits infantiles en vitamine D dans les années 1960 en France), il n'a pas totalement disparu (Nield *et al.* 2006) et reste un problème majeur de santé publique dans les pays en développement où il atteint jusqu'à 30% des enfants (Prentice 2013). Alors que les mécanismes biochimiques de synthèse et d'action de la vitamine D sont bien connus, le développement micro-architectural osseux dans ce contexte pathologique l'est nettement moins. Il est certain qu'une étude clinique sur des enfants actuels est peu envisageable. Néanmoins, l'analyse d'ossements archéologiques, pour lesquels le rachitisme est fréquent (Brickley et Ives 2008) et où les déformations osseuses peuvent s'exprimer de façon importante, rendent ces études possibles.

Les comportements alimentaires résultants de déterminants socioculturels ont une influence sur les états carenciels, notamment vitamino-calcique, dans les pays de l'hémisphère Nord. A l'heure actuelle, ces carences seraient en recrudescence dans la population française chez les jeunes enfants et aussi chez les adolescents (Mallet 2004 ; Garabédian 2008). Les pratiques alimentaires en contexte

de crise économique sont en cause (réalisation d'économies par réduction de la quantité alimentaire et/ou du nombre de repas, élimination de certains produits tels que le lait, diminution de la qualité de la nourriture). De même, les changements climatiques (hiver particulièrement peu ensoleillé dans certaines régions d'Europe du Nord) peuvent accroître l'incidence actuelle du rachitisme.

Il serait ainsi possible de comprendre au niveau microscopique l'évolution du développement osseux dans un contexte de carence alimentaire survenant pendant la croissance, par rapport à un développement normal. La mise en place de la micro-architecture trabéculaire pendant l'enfance conditionne l'évolution de cette dernière à des âges plus avancés de l'existence. La caractérisation de la micro-architecture de l'os humain atteint de rachitisme carentiel peut permettre de mieux comprendre les mécanismes de déformation, leur évolution vers des séquelles. Le rachitisme carentiel grave étant heureusement devenu rare, son étude dans les populations archéologiques permet d'en retracer l'histoire naturelle à des périodes pré-thérapeutiques, par des analyses microtomodensitométriques (Schamall *et al.* 2003) inapplicables dans le domaine clinique. Ainsi, la connaissance des situations passées permet d'en reconnaître les éléments oubliés dans le contexte actuel.

La collection Galler (Rühli *et al.* 2003) est une collection ostéologique de référence pour des maladies à expression osseuse n'ayant pas bénéficié de traitements actuels efficaces. Elle nous permettrait de disposer d'illustrations de l'histoire naturelle de ces maladies avant l'apparition des traitements médicaux modernes. Le rachitisme carentiel y est documenté par treize cas. La collection de Spitalfield (Molleson *et al.* 1993a) peut aussi faire office de référence pour cette maladie, étant donné les informations individuelles très précises et les nombreux cas de rachitisme.

19.2. Distinction taphonomie/pathologie

Nous avons vu qu'il était possible de déterminer des variations pathologiques de la micro-architecture osseuse trabéculaire. Le diagnostic paléopathologique rétrospectif sur des pièces osseuses repose sur la diagnose différentielle. Les atteintes taphonomiques figurent au premier rang du diagnostic différentiel (Dutour 2011). Certaines altérations taphonomiques peuvent reproduire macroscopiquement des aspects pathologiques trompeurs et sont définies comme des pseudo-pathologies (Wells 1967) ou des paléo-pathomimies (Dutour 2011). Une analyse micro-architecturale pourrait permettre de lever certains doutes. En plus d'être un outil de distinction entre pathologie et taphonomie, les analyses microtomodensitométriques seraient un moyen efficace de comprendre les mécanismes de différents agents taphonomiques.

19.3. Autres questionnements

Les contraintes biomécaniques déterminent la formation et le remodelage osseux. L'analyse de cas d'enfants atteints de paralysie permettrait de mieux comprendre l'effet de la biomécanique sur le développement de la microarchitecture osseuse trabéculaire.

Les modifications microarchitecturales liées à l'action directe de pathogènes spécifiques comme ceux de la tuberculose ou de la syphilis (pathologies souvent retrouvées en contexte archéologique) restent encore à explorer, de même que leur impact sur la croissance. D'autres pathologies de l'os cortical gagneraient à être analysées sous l'angle micro-architectural telles que l'hyperostose corticale infantile, les ostéopénies juvéniles, le rachitisme, les ostéomyélites, l'ostéogénèse imparfaite.

La micro-architecture pourrait contribuer à l'analyse rétrospective des processus pathologiques comme les stades initiaux, la durée et le degré d'évolution au moment du décès. L'analyse de la micro-architecture osseuse peut permettre d'identifier des accélérations ou retards de croissance squelettique. L'identification de ces événements pourrait permettre de proposer un facteur correctif de l'âge pour diminuer les variations « patho-dépendantes » dans les estimations de l'âge. Ainsi l'étude micro-architecturale des « lignes d'arrêt ou de reprise de croissance » serait une voie de recherche.

Les applications des analyses de la micro-architecture osseuse peuvent être encore élargies. Dans la compréhension des processus de croissance et des processus pathologiques, il paraît évident d'associer l'analyse de la micro-architecture osseuse corticale à celle de la micro-architecture osseuse trabéculaire.

Il serait intéressant d'analyser plus précisément l'effet de la latéralité sur le développement de la micro-architecture osseuse trabéculaire et corticale, et notamment dans le cas d'activités particulièrement asymétriques, liées à la pratique intensive de certains sports.

Enfin des analyses entre os frais et os sec pourraient être pertinentes dans l'étude des mécanismes d'ostéoformation précédant la minéralisation complète (mécanismes de dépôt du tissu ostéoïde) et le remodelage haversien (processus de production d'os primaire).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE :

1. **AKHTER M.P., LAPPE J.M., DAVIES K.M. et RECKER R.R. 2007** - Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*, 41, 1, p. 111-116.
2. **AKSOY M., CAMLI N. et ERDEM S. 1966** - Roentgenographic bone changes in chronic iron deficiency anemia. A study in twelve patients. *Blood*, 27, 5, p. 677-686.
3. **ALEMAN I., IRURITA J., VALENCIA A.R., MARTINEZ A., LOPEZ-LAZARO S., VICIANO J. et BOTELLA M.C. 2012** - Brief communication: The granada osteological collection of identified infants and young children. *American Journal of Physical Anthropology*, 149, 4, p. 606-610.
4. **AMSTUTZ H.C. et SISSONS H.A. 1969** - The structure of the vertebral spongiosa. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 51, 3, p. 540-550.
5. **ANDERSON T. 1997** - A medieval case of bilateral humerus varus. *Journal of Paleopathology*, 9, 3, p. 143-146.
6. **ANGEL J.L. 1964** - Osteoporosis: thalassemia? *American Journal of Physical Anthropology*, 22, 3, p. 369-374.
7. **ANGEL J.L. 1966** - Porotic hyperostosis, anemias, malaras, and marshes in the prehistoric Eastern Mediterranean. *Science*, 153, 3737, p. 760-763.
8. **ARCINI C. et FRÖLUND P. 1996** - Two dwarves from Sweden: A unique case. *International Journal of Osteoarchaeology*, 6, 2, p. 155-166.
9. **ARDAGNA Y. 2004** - *La conservation des archives biologiques et des documents associés en Anthropologie Biologique. Applications à des collections anthropologiques françaises et hongroises*. Marseille: Université de la Méditerranée, 2004. 280p.
10. **ARLICOT A., AMOURIQ Y., EVENOU P., NORMAND N. et GUÉDON J.P. 2010** - A single scan skeletonization algorithm: Application to medical imaging of trabecular bone. In: *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*. San Diego, CA.
11. **ASCENZI A., BELLELLI A., BRUNORI M., CITRO G., IPPOLITI R., LENDARO E. et ZITO R. 1991** - Diagnosis of thalassemia in ancient bones: problems and prospects in pathology. In: ORTNER D. J. et AUFDERHEIDE A. C. (eds.), *Human paleopathology: current syntheses and future options*. Washington: Smithsonian Institution Press, p. 73-75.
12. **ASSIS S. et CODINHA S. 2010** - Metastatic carcinoma in a 14th-19th century skeleton from Constância (Portugal). *International Journal of Osteoarchaeology*, 20, p. 603-620.
13. **ATKINSON P.J. 1967** - Variation in trabecular structure of vertebrae with age. *Calcified Tissue Research*, 1, 1, p. 24-32.
14. **AZOUZ E.M., SAIGAL G., RODRIGUEZ M.M. et PODDA A. 2005** - Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatric Radiology*, 35, p. 103-115.
15. **BAGGIERI G. et MALLEGNI F. 2001** - Morphopathology of some osseous alterations of thalassic nature. *Paleopathology Newsletter*, 116, p. 10-16.
16. **BAILEY S.M., GERSHOFF S.N. et MCGANDY R.B. 1984** - A longitudinal study of growth and maturation in rural Thailand. *Human Biology*, 56, 3, p. 539-557.
17. **BARAK M.M., LIEBERMAN D.E. et HUBLIN J.J. 2011** - A Wolff in sheep's clothing: Trabecular bone adaptation in response to changes in joint loading orientation. *Bone*, 49, 6, p. 1141-1151.
18. **BARBE V. et TOURRETTE C. 1999** - Tous les enfants présentent-ils le même profil de développement psychomoteur dans la petite enfance ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 12, 1, p. 35-49.
19. **BARNES E. et ORTNER D.J. 1997** - Multifocal eosinophilic granuloma with a possible trepanation in a fourteenth century greek young skeleton. *International Journal of Osteoarchaeology*, 7, p. 542-547.

20. **BARVENCIK F.**, GEBAUER M., BEIL F.T., VETTORAZZI E., MUMME M., RUPPRECHT M., POGODA P., WEGSCHEIDER K., RUEGER J.M., PUESCHEL K. et AMLING M. **2010** - Age- and sex-related changes of humeral head microarchitecture: Histomorphometric analysis of 60 human specimens. *Journal of Orthopaedic Research*, 28, 1, p. 18-26.
21. **BAUDUER F.**, BESSOU M., GUYOMARC'H P., MERCIER C. et CASTEX D. **2014** - Multiple Calvarial Lytic Lesions: A Differential Diagnosis from Early Medieval France (5th to 7th c. AD). *International Journal of Osteoarchaeology*, 24, 5, p. 665-674.
22. **BENHAMOU C.L.** **2008** - Vitamin D deficiency: preventive measures for this widespread health problem. *La Presse Médicale*, 37, 2 PART 1, p. 187-190.
23. **BERGER S.E.**, THEURING C. et ADOLPH K.E. **2007** - How and when infants learn to climb stairs. *Infant Behavior and Development*, 30, 1, p. 36-49.
24. **BIELICKI T.**, SZCZOTKA H. et CHARZEWSKI J. **1981** - The influence of three socio-economic factors on body height in Polish military conscripts. *Human Biology*, 53, 4, p. 543-555.
25. **BIELICKI T.** et WELON Z. **1982** - Growth data as indicators of social inequalities: The case of Poland. *American Journal of Physical Anthropology*, 59, Suppl. 3, p. 153-167.
26. **BILLEWICZ W.Z.** et MCGREGOR I.A. **1982** - A birth-to-maturity longitudinal study of heights and weights in two West African (Gambian) villages 1951-1975. *Annals of Human Biology*, 9, 4, p. 309-320.
27. **BISWAL B.M.**, LAL P., UPPAL R. et MALLIK S. **1994** - Unifocal Langerhans' cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) resembling Ewing's sarcoma. *Australasian Radiology*, 38, 4, p. 313-314.
28. **BLACKBURN A.** **2011** - Bilateral asymmetry of the humerus during growth and development. *American Journal of Physical Anthropology*, 145, 4, p. 639-646.
29. **BLANCHARD P.**, CUNAULT M., KACKI S., POITEVIN G., ROUQUET J. et YVERNAULT F. **2010** - Orléans, La Madeleine : hospitalité et recueillement à travers différentes occupations (IXe - XVIIIe s.). Pantin: Inrap Centre-Ile-de-France.
30. **BLUM H.** **1967** - A transformation for extracting new descriptors of shape. In: WATHEN-DUNN W. (ed.) *Models for the perception of speech and visual form*. Cambridge: MIT Press, p. 362-380.
31. **BOCQUET J.-P.** et BERGOT C. **1976** - Etude systématique, en fonction de l'âge, de l'os spongieux et de l'os cortical de l'humérus et du fémur. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*, série XIII, 3, 3, p. 215-242.
32. **BOGIN B.** **1988** - *Patterns of human growth*. Cambridge: Cambridge University Press, 267 p.
33. **BOGIN B.** et MACVEAN R.B. **1983** - The relationship of socioeconomic status and sex to body size, skeletal maturation, and cognitive status of Guatemala City schoolchildren. *Child development*, 54, 1, p. 115-128.
34. **BOGIN B.A.** **1978** - Seasonal pattern in the rate of growth in height of children living in Guatemala. *American Journal of Physical Anthropology*, 49, 2, p. 205-210.
35. **BOHRER S.P.** et CONNAH G.E. **1971** - Pathology in 700-year-old Nigerian bones. Query: sickle-cell infarcts. *Radiology*, 98, 3, p. 581-584.
36. **BOLLINI G.** et RIGAULT P. **1980** - Humerus varus. *Chirurgie Pédiatrique*, 21, p. 369-376.
37. **BONNEAU N.**, SIMONIS C., SERINGE R. et TARDIEU C. **2011** - Study of femoral torsion during prenatal growth: interpretations associated with the effects of intrauterine pressure. *American Journal of Physical Anthropology*, 145, 3, p. 438-445.
38. **BONNET N.**, LAROCHE N., VICO L., DOLLEANS E., COURTEIX D. et BENHAMOU C.L. **2009** - Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different x-ray microcomputed tomographs: A comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Medical Physics*, 36, 4, p. 1286-1297.
39. **BOUSSON V.**, PEYRIN F., BERGOT C., HAUSARD M., SAUTET A. et LAREDO J.-D. **2004** - Cortical bone in the human femoral neck : three-dimensional appearance and porosity using synchrotron radiation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 5, p. 794-801.

40. **BOUXSEIN M.L., BOYD S.K., CHRISTIANSEN B.A., GULDBERG R.E., JEPSEN K.J. et MÜLLER R. 2010** - Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25, 7, p. 1468-1486.
41. **BOYCE R.W., PADDOCK C.L., FRANKS A.F., JANKOWSKY M.L. et ERIKSEN E.F. 1996** - Effects of intermittent hPTH(1-34) alone and in combination with 1,25(OH)2D3 or risedronate on endosteal bone remodeling in canine cancellous and cortical bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11, 5, p. 600-613.
42. **BRABIN B.J., PREMJI Z. et VERHOEFF F. 2001** - An analysis of anemia and child mortality. *Journal of Nutrition*, 131, 2 SUPPL. 2, p. 636S-648S.
43. **BRICHARD B. 2000** - Histiocytose de langerhans: Nouveautés concernant la compréhension d'une maladie énigmatique. *Louvain Medical*, 119, 6, p. 127-133.
44. **BRICKLEY M. et IVES R. 2008** - *The bioarchaeology of metabolic bone disease*. Oxford: Elsevier, Academic Press, 333 p.
45. **BRIL B. 1997** - Culture et premières acquisitions motrices: enfants d'Europe, d'Asie, d'Afrique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 10, 5, p. 302-314.
46. **BROTHWELL D. 1967** - *Diseases in Antiquity: A survey of the diseases, injuries, and surgery of early populations*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 766 p.
47. **BROTHWELL D. 1998** - A possible Neolithic case of Histiocytosis X ? *Journal of Paleopathology*, 10, 1, p. 43-44.
48. **BUFFON G.-L. L. 1777** - *Histoire naturelle générale et particulière. Servant de suite à l'Histoire naturelle de l'Homme. Suppléments, tome Quatrième*. Paris: Imprimerie Royale, 582 p.
49. **BURGESS S.D. et BUIKSTRA J.E. 1993** - The skeletal remains of a female achondroplastic dwarf from the middle Woodland period, west-central Illinois. *American Journal of Physical Anthropology*, 36, S16, p. 65.
50. **BURKET J., GOURION-ARSIQUAUD S., HAVILL L.M., BAKER S.P., BOSKEY A.L. et VAN DER MEULEN M.C.H. 2011** - Microstructure and nanomechanical properties in osteons relate to tissue and animal age. *Journal of Biomechanics*, 44, p. 277-284.
51. **BURNS E.C., TANNER J.M., PREECE M.A. et CAMERON N. 1981** - Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *European Journal of Pediatrics*, 137, 2, p. 155-164.
52. **BURRILL J., WILLIAMS C.J., BAIN G., CONDER G., HINE A.L. et MISRA R.R. 2007** - Tuberculosis: A radiologic review. *Radiographics*, 27, 5, p. 1255-1273.
53. **BURROWS M., LIU D. et MCKAY H. 2010** - High-resolution peripheral QCT imaging of bone micro-structure in adolescents. *Osteoporosis International* 21, p. 515-520.
54. **BYERS S., MOORE A.J., BYARD R.W. et FAZZALARI N.L. 2000** - Quantitative histomorphometric analysis of the human growth plate from birth to adolescence. *Bone*, 27, 4, p. 495-501.
55. **CABANIS E.A., FRIJA J., DOYON D. et GRENIER P. 2000** - *Scanner à rayons X : tomodensitométrie*. Paris: Masson.
56. **CADOT L. 2007** - Les restes humains: une gageure pour les musées? *La Lettre de l'OCIM. Musées, Patrimoine et Culture scientifiques et techniques*, 109, p. 4-15.
57. **CAFFEY J. 1937** - The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias (erythroblastic anemia, sickle cell anemia and chronic hemolytic icterus). *The american Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 37, 3, p. 293-324.
58. **CAINE D., DIFIORI J. et MAFFULLI N. 2006** - Physeal injuries in children's and youth sports: Reasons for concern? *British Journal of Sports Medicine*, 40, 9, p. 749-760.
59. **CAMERON J.R. et SORENSON J. 1963** - Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Science*, 142, 3589, p. 230-232.
60. **CANO A., DAPIA S., NOGUERA I., PINEDA B., HERMENEGILDO C., DEL VAL R., CAEIRO J.R. et GARCIA-PÉREZ M.A. 2008** - Comparative effects of 17β-estradiol, raloxifene and genistein

- on bone 3D microarchitecture and volumetric bone mineral density in the ovariectomized mice. *Osteoporosis International*, 19, 6, p. 793-800.
61. **CAPASSO L.** 1989 - Paleopathology of the Bronze age population from the Grotta dello Scoglietto Tuscany Italy. In: CAPASSO L. (ed.) *Advances in paleopathology*. Chieti: Paleopathology Monograph Publication n°1, p. 21-26.
 62. **CARBALLIDO-GAMIO J.** et **MAJUMBAR S.** 2006 - Clinical Utility of Microarchitecture Measurements of Trabecular Bone. *Current Osteoporosis Reports* 4, p. 64-70.
 63. **CARBONARE L.D.,** **ARLOT M.E.,** **CHAVASSIEUX P.M.,** **ROUX J.P.,** **PORTERO N.R.** et **MEUNIER P.J.** 2001 - Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16, 1, p. 97-103.
 64. **CARDOSO H.F.V.** 2005 - *Patterns of growth and development of the human skeleton and dentition in relation to environmental quality*. Hamilton: McMaster University, 2005. 276p.
 65. **CARDOSO H.F.V.** 2006 - Brief communication: The collection of identified human skeletons housed at the Bocage Museum (National Museum of Natural History), Lisbon, Portugal. *American Journal of Physical Anthropology*, 129, 2, p. 173-176.
 66. **CARTER D.R.** et **SPENGLER D.M.** 1978 - Mechanical properties and composition of cortical bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, NO. 135, p. 192-217.
 67. **CENDRE E.,** **KAFTANDJIAN V.,** **PEIX G.,** **JOURLIN M.,** **MITTON D.** et **BABOT D.** 2000 - An investigation of segmentation methods and texture analysis applied to tomographic images of human vertebral cancellous bone. *Journal of Microscopy*, 197, 3, p. 305-316.
 68. **CHANY C.,** **KABA A.,** **JIANG P.H.** et **CHANY-FOURNIER F.** 1993 - Mechanism of the proliferation of mouse sarcoma virus transformed cells stably reverted to non malignancy. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Série III*, 316, 11, p. 1286-1289.
 69. **CHAPPARD D.** 2010 - La microarchitecture du tissu osseux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 194, 8, p. 1469-1481.
 70. **CHAPPARD D.,** **BASLÉ M.F.,** **LEGRAND E.** et **AUDRAN M.** 2008 - Trabecular bone microarchitecture: A review. *Morphologie*, 92, 299, p. 162-170.
 71. **CHAPPARD D.,** **GUGGENBUHL P.,** **LEGRAND E.,** **BASLÉ M.F.** et **AUDRAN M.** 2005 - Texture analysis of X-ray radiographs is correlated with bone histomorphometry. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 23, 1, p. 24-29.
 72. **CHEN P.,** **MILLER P.D.,** **RECKER R.,** **RESCH H.,** **RANA A.,** **PAVO I.** et **SIPOS A.A.** 2007 - Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22, 8, p. 1173-1180.
 73. **CHOI K.** et **GOLDSTEIN S.A.** 1992 - A comparison of the fatigue behavior of human trabecular and cortical bone tissue. *Journal of Biomechanics*, 25, 12, p. 1371-1381.
 74. **CHRISTIAN H.A.** 1920 - Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus: an unusual syndrome of dyspituitarism. *Medical Clinics of North America*, 3, p. 849-871.
 75. **CHU T.** et **JAFFE R.** 1994 - The normal Langerhans cell and the LCH cell. *British Journal of Cancer*, 70, SUPPL. 23, p. S4-S10.
 76. **CIARELLI T.E.,** **FYHRIE D.P.,** **SCHAFFLER M.B.** et **GOLDSTEIN S.A.** 2000 - Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 1, p. 32-40.
 77. **CLEGG E.J.,** **PAWSON I.G.,** **ASHTON E.H.** et **FLINN R.M.** 1972 - The growth of children at different altitudes in Ethiopia. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences*, 264, 864, p. 403-437.
 78. **CLINE M.J.** 1994 - Histiocytes and histiocytosis. *Blood*, 84, 9, p. 2840-2853.
 79. **COCQUEREZ J.-P.** et **PHILIPP-FOLIGUET S.** 1995 - *Analyse d'images : filtrage et segmentation*. Paris: Masson, 457 p.

80. **COHEN J.** et **HARRIS W.H. 1958** - The three-dimensional anatomy of haversian systems. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 40 A, 2, p. 419-434.
81. **COLEMAN M.N.** et **COLBERT M.W. 2007** - Technical note: CT thresholding protocols for taking measurements on three-dimensional models. *American Journal of Physical Anthropology*, 133, 1, p. 723-725.
82. **COLLARDELLE R. 2008** - *La ville et la mort, 2000 ans de tradition funéraire à Grenoble : Saint-Laurent*. Paris: Brepols.
83. **COLOMBO A.**, **DUTOIR O.**, **TILLIER A.-M.** et **COQUEUGNIOT H. 2013** - Asymétrie de la microarchitecture trabéculaire chez l'enfant : analyse microscanner de l'extrémité proximale de l'humérus de sujets immatures de la collection ostéoarchéologique de Saint-Martin-de-Cognac (Charente, France). *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 25, 1, p. S13-S14.
84. **COLOMBO A.**, **SAINT-PIERRE C.**, **NAJI S.**, **PANUEL M.**, **COQUEUGNIOT H.** et **DUTOIR O. 2014** - Langerhans cell histiocytosis or Tuberculosis on a medieval child (Oppidum de la Granède, Millau, France - 10th-11th centuries AD). *Tuberculosis* 94, Supplement, p. In Press.
85. **COOPER D.**, **TURINSKY A.L.**, **SENSEN C.W.** et **HALLGRIMSSON B. 2003** - Quantitative 3D analysis of the canal network in cortical bone by micro-computed tomography. *Anatomical Record - Part B New Anatomist*, 274, 1, p. 169-179.
86. **COQUEUGNIOT H.** et **WEAVER T.D. 2007** - Brief communication: Infracranial maturation in the skeletal collection from Coimbra, Portugal: New aging standards for epiphyseal union. *American Journal of Physical Anthropology*, 134, 3, p. 424-437.
87. **COQUEUGNIOT H.**, **WEAVER T.D.** et **HOUËT F. 2010** - Brief communication: a probabilistic approach to age estimation from infracranial sequences of maturation. *American Journal of Physical Anthropology*, 142, p. 655-664.
88. **COSMI F.**, **STEIMBERG N.**, **DREOSSI D.** et **MAZZOLENI G. 2009** - Structural analysis of rat bone explants kept in vitro in simulated microgravity conditions. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2, 2, p. 164-172.
89. **COUPARD G. 1882** - *Tuberculose de la voûte crânienne et tuberculose osseuse*. Paris, 1882. 57p. Medicine: Faculty of Medicine.
90. **COWGILL L.W. 2007** - Humeral torsion revisited: A functional and ontogenetic model for populational variation. *American Journal of Physical Anthropology*, 134, 4, p. 472-480.
91. **CULE J.** et **EVANS I.L. 1968** - Porotic hyperostosis and the Gelligaer skull. *Journal of Clinical Pathology*, 21, 6, p. 753-758.
92. **CUNNINGHAM C.A.** et **BLACK S.M. 2009** - Anticipating bipedalism: Trabecular organization in the newborn ilium. *Journal of anatomy*, 214, 6, p. 817-829.
93. **DALLE CARBONARE L.**, **VALENTI M.T.**, **BERTOLDO F.**, **ZANATTA M.**, **ZENARI S.**, **REALDI G.**, **LO CASCIO V.** et **GIANNINI S. 2005** - Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. *Micron*, 36, 7-8, p. 609-616.
94. **DAVID R.**, **ORIA R.A.**, **KUMAR R.**, **SINGLETON E.B.**, **LINDELL M.M.**, **SHIRKHODA A.** et **MADEWELL J.E. 1989** - Radiologic features of eosinophilic granuloma of bone. *American Journal of Roentgenology*, 153, 5, p. 1021-1026.
95. **DEHEEGER M.** et **ROLLAND-CACHERA M.F. 2004** - Longitudinal study of anthropometric measurements in Parisian children aged ten months to 18 years. *Archives de Pédiatrie*, 11, 9, p. 1139-1144.
96. **DELEZOIDE A.L.**, **BENOIST-LASSELIN C.**, **LEGEAI-MALLET L.**, **LE MERRER M.**, **MUNNICH A.**, **VEKEMANS M.** et **BONAVENTURE J. 1998** - Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo- fetal ossification. *Mechanisms of Development*, 77, 1, p. 19-30.
97. **DELMAS A.**, **DELMAS L.**, **CABANIS E.A.**, **DELMAS V.**, **IBA ZIZEN-CABANIS M.T.**, **SABAN R.**, **POTIER M.**, **LEMIRE M.**, **FAYE B.**, **CASTEL S.** et **LASSAU J.P. 1995** - Les musées Delmas-Orfila-Rouvière. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 17, Suppl 1, p. S1-S154.

98. **DEMANGEOT C., COLOMBO A., DUTOIR O., COQUEUGNIOT H., BESSOU M. et CARME R. 2014** - Ostéophytose sous-périostée diaphysaire des enfants de moins de 1 an issus du cimetière moderne de Saint-Pierre (Saint-Gilles, Gard) : état pathologique ou caractère physiologique ? Mise en garde. . *Rencontre autour des Tout-petits, actes du colloques du Groupement d'Anthropologie et d'Archéologie Funéraire*, A paraître.
99. **DEMPSTER D.W., COMPSTON J.E., DREZNER M.K., GLORIEUX F.H., KANIS J.A., MALLUCHE H., MEUNIER P.J., OTT S.M., RECKER R.R. et PARFITT A.M. 2013** - Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: A 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28, 1, p. 1-16.
100. **DEMPSTER D.W., COSMAN F., KURLAND E.S., ZHOU H., NIEVES J., WOELFERT L., SHANE E., MÜLLER R., BILEZIKIAN J. et LINDSAY R. 2001** - Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16, 10, p. 1846-1853.
101. **DEPREUX R. et FONTAINE M. 1951** - Poussées et crises de croissance de l'humérus et du fémur foetaux. Etude comparative. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 2, X^e série, 4-6, p. 182-188.
102. **DIAS N. 1989** - Séries de crânes et armée de squelettes : les collections anthropologiques en France dans la seconde moitié du XIX^e siècle. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 1, 3-4, p. 203-230.
103. **DIGANGI E.A., BETHARD J.D. et SULLIVAN L.P. 2010** - Differential diagnosis of cartilaginous dysplasia and probable Osgood–Schlatter's disease in a Mississippian individual from East Tennessee. *International Journal of Osteoarchaeology*, 20, 4, p. 424-442.
104. **DILLENSEGER J.-P. et MOERSCHEL E. 2009** - *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : quand la théorie éclaire la pratique*. Issy-les-Moulineaux: Masson, 390 p.
105. **DING M., DANIELSEN C.C., HVID I. et OVERGAARD S. 2012** - Three-dimensional microarchitecture of adolescent cancellous bone. *Bone*, 51, 5, p. 953-960.
106. **DOBLARÉ M., GARCIA J.M. et GOMEZ M.J. 2004** - Modelling bone tissue fracture and healing: A review. *Engineering Fracture Mechanics*, 71, 13-14, p. 1809-1840.
107. **DOMETT K.M. et BUCKLEY H.R. 2012** - Large lytic cranial lesions: a differential diagnosis from Pre-Angkorian Cambodia. *International Journal of Osteoarchaeology*, 22, 6, p. 731-739.
108. **DONADIEU J., GUYOT-GOUBIN A., CLAVEL J. et THOMAS C. 2008** - Présentation clinique et épidémiologie de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 15, p. 520-522.
109. **DONADIEU J., THOMAS C. et GROUP T.F.L.C.H.S. 1996** - A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Archives of Disease in Childhood*, 75, p. 17-24.
110. **DOUBE M., KLOSOWSKI M.M., ARGANDA-CARRERAS I., CORDELIARES F.P., DOUGHERTY R.P., JACKSON J.S., SCHMID B., HUTCHINSON J.R. et SHEFELBINE S.J. 2010** - BoneJ: Free and extensible bone image analysis in ImageJ. *Bone*, 47, 6, p. 1076-1079.
111. **DUTAILLY B., COQUEUGNIOT H., DESBARATS P., GUEORGUEVA S. et SYNAVE R. 2009** - 3D surface reconstructing using HMH algorithm. *Proceedings - International Conference on Image Processing, ICIP*, art. no. 5413911, p. 2505-2508.
112. **DUTOIR O. 1989** - *Hommes fossiles du Sahara. Peuplements holocènes du Mali septentrional*. Marseille: Editions du CNRS, 342 p.
113. **DUTOIR O. 2011** - *La Paléopathologie*. Paris: CTHS, 172 p.
114. **DUTOIR O., HUBLIN J.-J. et VANDERMEERSCH. 2005** - *Objets et Méthodes en Paléanthropologie*. Paris: CTHS, 452p.

115. **ECKSTEIN F., MATSUURA M., KUHN V., PRIEMEL M., MÜLLER R., LINK T.M. et LOCHMÜLLER E.M. 2007** - Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22, 6, p. 817-824.
116. **EL NAJJAR M.Y., LOZOFF B. et RYAN D.J. 1975** - The paleoepidemiology of porotic hyperostosis in the American southwest: radiological and ecological considerations. *American Journal of Roentgenology*, 125, 4, p. 918-924.
117. **ELEVETH P.B. et TANNER J.M. 1990** - *Worldwide variation in human growth*. Cambridge: Cambridge university Press, 397 p.
118. **ELIOPOULOS C., LAGIA A. et MANOLIS S. 2007** - A modern, documented human skeletal collection from Greece. *HOMO- Journal of Comparative Human Biology*, 58, 3, p. 221-228.
119. **ELLEFSSEN B.K., FRIERSON M.A., RANEY E.M. et OGDEN J.A. 1994** - Humerus varus: a complication of neonatal, infantile, and childhood injury and infection. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 14, p. 479-486.
120. **ELMOUTAOUAKKIL A., PEYRIN F., ELKAFI J. et LAVAL-JEANTET A.M. 2002** - Segmentation of cancellous bone from high-resolution computed tomography images: influence on trabecular bone measurements. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 21, 4, p. 354-362.
121. **ENGELKE K., SONG S.M., GLÜER C.C. et GENANT H.K. 1996** - A digital model of trabecular bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11, 4, p. 480-489.
122. **ERICKSON G.M. 2005** - Assessing dinosaur growth patterns: A microscopic revolution. *Trends in Ecology and Evolution*, 20, 12, p. 677-684.
123. **ERICKSON G.M. et TUMANOVA T.A. 2000** - Growth curve of *Psittacosaurus mongoliensis* Osborn (Ceratopsia: Psittacosauridae) inferred from long bone histology. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 130, 4, p. 551-566.
124. **FACCHINI F., MARIOTTI V., BONFIGLIOLI B. et BELCASTRO M.G. 2006** - Les collections ostéologiques et ostéoarchéologiques du musée d'anthropologie de l'université de Bologne (Italie). *Bulletin Archéologique de Provence*, Supplément 4, p. 67-70.
125. **FAIN O. 2004** - Vitamin C deficiency. *La Revue de Médecine Interne*, 25, 12, p. 872-880.
126. **FAJARDO R.J. et MÜLLER R. 2001** - Three-dimensional analysis of non-human primate trabecular architecture using micro-computed tomography. *American Journal of Physical Anthropology*, 115, p. 327-336.
127. **FAJARDO R.J., MÜLLER R., KETCHAM R.A. et COLBERT M. 2007** - Nonhuman anthropoid primate femoral neck trabecular architecture and its relationship to locomotor mode. *Anatomical Record*, 290, 4, p. 422-436.
128. **FARKAS G., NAGY E. et KOSA F. 2001** - Skeleton of a dwarf from excavations. *Acta Biologica Szegediensis*, 45, 1-4, p. 79-82.
129. **FAZZALARI N.L., MOORE A.J., BYERS S. et BYARD R.W. 1997** - Quantitative analysis of trabecular morphogenesis in the human costochondral junction during the postnatal period in normal subjects. *Anatomical Record*, 248, 1, p. 1-12.
130. **FELDKAMP L.A., GOLDSTEIN S.A., PARFITT A.M., JESION G. et KLEEREKOPER M. 1989** - The Direct Examination of Three-Dimensional Bone Architecture In Vitro by Computed Tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 4, 1, p. 3-11.
131. **FILER J. 1995** - *Disease, Egyptian bookshelf*. London: The British Museum Press, 112 p.
132. **FILON D., FAERMAN M., SMITH P. et OPPENHEIM A. 1995** - Sequence analysis reveals a β -thalassaemia mutation in the DNA of skeletal remains from the archaeological site of Akhziv, Israel. *Nature Genetics*, 9, 4, p. 365-368.
133. **FISCHBEIN S. 1983** - Intra-pair similarity in physical growth of opposite-sex twin pairs during puberty. *Annals of Human Biology*, 10, 2, p. 135-145.
134. **FORMICOLA V. et BUZHILOVA A.P. 2004** - Double child burial from Sunghir (Russia): Pathology and inferences for upper paleolithic funerary practices. *American Journal of Physical Anthropology*, 124, 3, p. 189-198.
135. **FOWKE G. 1902** - *Archaeological History of Ohio: The Mound Builders and Later Indians*. Columbus, Ohio, Heer.

136. **FRAYER D.W., MACCHIARELLI R. et MUSSI M. 1988** - A case of chondrodystrophic dwarfism in the Italian late Upper Paleolithic. *American Journal of Physical Anthropology*, 75, 4, p. 549-565.
137. **FRIDMAN Y., PIZER S.M., AYLWARD S. et BULLITT E. 2004** - Extracting branching tubular object geometry via cores. *Medical Image Analysis*, 8, 3, p. 169-176.
138. **FRISANCHO A.R. et BAKER P.T. 1970** - Altitude and growth: a study of the patterns of physical growth of a high altitude Peruvian Quechua population. *American Journal of Physical Anthropology*, 32, 2, p. 279-292.
139. **FRISANCHO A.R., GARN S.M. et ASCOLI W. 1970** - Childhood retardation resulting in reduction of adult body size due to lesser adolescent skeletal delay. *American Journal of Physical Anthropology*, 33, 3, p. 325-336.
140. **FRISANCHO A.R., GUIRE K. et BABLER W. 1980** - Nutritional influence on childhood development and genetic control of adolescent growth of Quechuas and Mestizos from the Peruvian Lowlands. *American Journal of Physical Anthropology*, 52, 3, p. 367-375.
141. **FRITSCH A. et HELLMICH C. 2007** - 'Universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. *Journal of Theoretical Biology*, 244, 4, p. 597-620.
142. **FROMENT A. 1986** - Aspects nutritionnels de l'anthropologie. In: FEREMBACH D., SUSANNE C. et CHAMLA M.-C. (eds.), *L'homme, son évolution, sa diversité*. Paris: CNRS, p. 347-357.
143. **FROMENT A. et HIERNAUX J. 1984** - Climate-associated anthropometric variation between populations of the Niger bend. *Annals of Human Biology*, 11, 3, p. 189-200.
144. **FROST H.M. 1990a** - Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: The bone modeling problem. *Anatomical Record*, 226, 4, p. 403-413.
145. **FROST H.M. 1990b** - Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: The remodeling problem. *Anatomical Record*, 226, 4, p. 414-422.
146. **GARABÉDIAN M. 2008** - Vitamin D, a reappraisal of optimal status and recommended dietary intakes. *Cahiers de Nutrition et Diététique*, 43, 5, p. 229-234.
147. **GARCIN V., BRUZEK J., ALDUC-LE BAGOUSSE A., SELIER P. et VELEMINSKY P. 2010** - La croissance des populations du passé : désillusions, espoirs et perspectives. *Bulletins et mémoires de la société d'anthropologie de Paris*, 22, p. 47-54.
148. **GENANT H.K. et BOYD D. 1977** - Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Investigative Radiology*, 12, 6, p. 545-551.
149. **GILLOT B. et BERNARD S. 1965** - Les répercussions sur la croissance des facteurs nutritionnels. *20ème congrès des Pédiatres de Langue Française*.
150. **GILSANZ V., ROE T.F., MORA S., COSTIN G. et GOODMAN W.G. 1991** - Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *The New England Journal of Medicine*, 325, 23, p. 1597-1600.
151. **GILSANZ V., SKAGGS D.L., KOVANLIKAYA A., SAYRE J., LORO M.L., KAUFMAN F. et KORENMAN S.G. 1998** - Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons on children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 5, p. 1420-1427.
152. **GLADYKOWSKA-RZECZYCKA J. 1979** - Remains of achondroplastic dwarf from Legnica of XI-XII-th century. *Ossa*, 7, p. 71-74.
153. **GLASGOW J.F.T., NEVIN N.C. et THOMAS P.S. 1978** - Hypochondroplasia. *Archives of Disease in Childhood*, 53, 11, p. 868-872.
154. **GLORIEUX F.H., SALLE B.L., TRAVERS R. et AUDRA P.H. 1991** - Dynamic histomorphometric evaluation of human fetal bone formation. *Bone*, 12, 6, p. 377-381.
155. **GLORIEUX F.H., TRAVERS R., TAYLOR A., BOWEN J.R., RAUCH F., NORMAN M. et PARFITT A.M. 2000** - Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone*, 26, 2, p. 103-109.
156. **GODIN P. 1903** - *Recherches anthropométriques sur la croissance des diverses parties du corps*. Paris: A. Legrand, 212 p.

157. **GODIN P. 1919** - *Manuel d'anthropologie pédagogique basée sur l'anatomo-physiologie de la croissance : méthode auxologique*. Neuchâtel, 43 p.
158. **GOLDENBERG R.L. et THOMPSON C. 2003** - The infectious origins of stillbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189, 3, p. 861-873.
159. **GOO J.M., TONGDEE T., TONGDEE R., YEO K., HILDEBOLT C.F. et BAE K.T. 2005** - Volumetric measurement of synthetic lung nodules with multi-detector row CT: Effect of various image reconstruction parameters and segmentation thresholds on measurement accuracy. *Radiology*, 235, 3, p. 850-856.
160. **GOSMAN J.H. et KETCHAM R.A. 2009** - Patterns in ontogeny of human trabecular bone from sunwatch village in the prehistoric ohio valley: general features of microarchitectural change. *American Journal of Physical Anthropology*, 138, p. 318-332.
161. **GRANAT J. et PEYRE E. 2007** - Le "nain" Nicolas Ferry, dit Bébé, (cour de Stanislas Leszczynski, Lunéville, Lorraine, 18e siècle). Etude historique, anthropologique et paléopathologique. *Biométrie Humaine et Anthropologie*, 25, 1-2, p. 247-277.
162. **GRAUER A.L. 1993** - Patterns of anemia and infection from medieval York, England. *American Journal of Physical Anthropology*, 91, 2, p. 203-213.
163. **GREENE L.S. 1973** - Physical growth and development, neurological maturation and behavioral functioning in two Ecuadorian Andean communities in which goiter is endemic. I. Outline of the problem of endemic goiter and cretinism. Physical growth and neurological maturation in the adult population of La Esperanza. *American Journal of Physical Anthropology*, 38, 1, p. 119-134.
164. **GREGG J.B., STEELE J.P. et BASS W.M. 1982** - Unusual osteolytic defects in ancient South Dakota skulls. *American Journal of Physical Anthropology*, 58, 3, p. 243-254.
165. **GRIFFITH J.F. et GENANT H.K. 2008** - Bone mass and architecture determination : state of the art. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 22, 5, p. 737-764.
166. **GRIFFITH J.F. et GENANT H.K. 2011** - New Imaging Modalities in Bone. *Current Rheumatology Reports*, Article in Press, p. 1-10.
167. **GRIMES D.S. 2011** - Vitamin D and the social aspects of disease. *QJM*, 104, 12, p. 1065-1074.
168. **GUGGENBUHL P., CHAPPARD D., GARREAU M., BANSARD J.Y., CHALES G. et ROLLAND Y. 2008** - Reproducibility of CT-based bone texture parameters of cancellous calf bone samples: influence of slice thickness. *European Journal of Radiology*, 67, p. 514-520.
169. **GUIHARD-COSTA A.-M. 1993** - Les variations des vitesses de croissance au cours de la vie foetale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 5, 1-2, p. 11-20.
170. **GUIMARAES S. 2006** - L'étude et la conservation des restes humains en archéologie et en anthropologie : le point sur la législation française actuelle. *Bulletin Archéologique de Provence*, Supplément 4, p. 15-19.
171. **GULDBERG R.E., HOLLISTER S.J. et CHARRAS G.T. 1998** - The accuracy of digital image-based finite element models. *Journal of Biomechanical Engineering*, 120, 2, p. 289-295.
172. **GUTHRIE H.A. 1986** - *Introductory Nutrition*. Saint Louis: Mosby Inc., 778 p.
173. **GUYOMARC'H P. 2011** - *Reconstitution faciale par imagerie 3d : variabilité morphométrique et mise en oeuvre informatique*. Talence: Université Bordeaux 1, 2011. 284p.: École doctorale Sciences de l'environnement.
174. **GUYOMARC'H P., SANTOS F., DUTAILLY B., DESBARATS P., BOU C. et COQUEUGNIOT H. 2012** - Three-dimensional computer-assisted craniometrics: A comparison of the uncertainty in measurement induced by surface reconstruction performed by two computer programs. *Forensic Science International*, 219, 1-3, p. 221-227.
175. **HAMADA Y. et UDONO T. 2002** - Longitudinal analysis of length growth in the chimpanzee (*Pan troglodytes*). *American Journal of Physical Anthropology*, 118, 3, p. 268-284.
176. **HAMILL P.V.V., DRIZD T.A. et JOHNSON C.L. 1977** - NCHS growth curves for children - birth to 18 years: United States. *Vital and Health Statistics*, Ser.11, 165.

177. **HAND A. 1893** - Polyuria and tuberculosis. *Archives of Pediatrics*, 10, p. 673-675.
178. **HARA T., TANCK E., HOMMINGA J. et HUISKES R. 2002** - The influence of microcomputed tomography threshold variations on the assessment of structural and mechanical trabecular bone properties. *Bone*, 31, 1, p. 107-109.
179. **HARRIGAN T.P., JASTY M., MANN R.W. et HARRIS W.H. 1988** - Limitations of the continuum assumption in cancellous bone. *Journal of Biomechanics*, 21, 4, p. 269-275.
180. **HARRIGAN T.P. et MANN R.W. 1984** - Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *Journal of Materials Science*, 19, 3, p. 761-767.
181. **HARRIS H.A. 1933** - *Bone growth in health and disease*. London: Oxford University Press, 248 p.
182. **HAUSPIE R.C., SUSANNE C. et DEFRISE-GUSSENHOVEN E. 1985** - Testing for the presence of genetic variance in factors of face measurements of Belgian twins. *Annals of Human Biology*, 12, 5, p. 429-440.
183. **HECHT J.T., FRANCOMANO C.A., HORTON W.A. et ANNEGERS J.F. 1987** - Mortality in achondroplasia. *American journal of human genetics*, 41, 3, p. 454-464.
184. **HEGARTY J., MUGHAL M.Z., ADAMS J. et WEBB N.J.A. 2005** - Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney International*, 68, 5, p. 2304-2309.
185. **HENDERSON J.H. et CARTER D.R. 2002** - Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growth-generated strains and pressures. *Bone*, 31, 6, p. 645-653.
186. **HERCBERG S., CAILHOL J., FRANCHISSEUR C. et MAUREL M. 2001** - La déficience en fer et l'anémie ferriprive dans la population française. *Revue Française des Laboratoires*, 2001, 334, p. 55-58.
187. **HERNANDEZ M. 2013** - A Possible Case of Hypopituitarism in Neolithic China. *International Journal of Osteoarchaeology*, 23, 4, p. 432-446.
188. **HERSHKOVITZ I. et EDELSON G. 1991** - The first identified case of thalassemia? *Human Evolution*, 6, 1, p. 49-54.
189. **HERSHKOVITZ I., GREENWALD C.M., LATIMER B., JELLEMA L.M., WISH-BARATZ S., ESHED V., DUTOIR O. et ROTHSCHILD B.M. 2002** - *Serpens endocrania symmetrica* (SES): A new term and a possible clue for identifying intrathoracic disease in skeletal populations. *American Journal of Physical Anthropology*, 118, 3, p. 201-216.
190. **HERSHKOVITZ I., RING B., SPEIRS M., GALILI E., KISLEV M., EDELSON G. et HERSHKOVITZ A. 1991** - Possible congenital hemolytic anemia in prehistoric coastal inhabitants of Israel. *American Journal of Physical Anthropology*, 85, 1, p. 7-13.
191. **HERSHKOVITZ I., ROTHSCHILD B.M., LATIMER B., DUTOIR O., LÉONETTI G., GREENWALD C.M., ROTHSCHILD C. et JELLEMA L.M. 1997** - Recognition of sickle cell anemia in skeletal remains of children. *American Journal of Physical Anthropology*, 104, 2, p. 213-226.
192. **HILDEBRAND T. et RÜEGSEGGER P. 1997a** - A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. *Journal of Microscopy*, 185, 1, p. 67-75.
193. **HILDEBRAND T. et RÜEGSEGGER P. 1997b** - Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 1, 1, p. 15-23.
194. **HILLIER M.L. et BELL L.S. 2007** - Differentiating human bone from animal bone: A review of histological methods. *Journal of Forensic Sciences*, 52, 2, p. 249-263.
195. **HINDMARSH P. 1998** - Endocrinological regulation of post-natal growth. In: ULIJASZEK S. J., JOHNSTON F. E. et PREECE M. A. (eds.), *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 182-183.
196. **HINSHAW W.S., BOTTOMLEY P.A. et HOLLAND G.N. 1977** - Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature*, 270, 5639, p. 722-723.

197. **HIPP J.A., JANSUJWICZ A., SIMMONS C.A. et SNYDER B.D. 1996** - Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11, 2, p. 286-292.
198. **HOC T., HENRY L., VERDIER M., AUBRY D., SEDEL L. et MEUNIER A. 2006** - Effect of microstructure on the mechanical properties of Haversian cortical bone. *Bone*, 38, 4, p. 466-474.
199. **HOFFMAN J.M. 1976** - An Achondroplastic Dwarf from the Augustine Site (CA-Sac-127). *Contributions of the University of California Archaeological Research Facility*, Studies in California Paleopathology, p. 65-119.
200. **HOFFMAN J.M. 1977** - clinical applications of paleopathology: orthopedic aspects of achondroplasia as an example. *American Journal of Physical Anthropology*, 47, 1, p. 137-138.
201. **HOOVER K.B., ROSENTHAL D.I. et MANKIN H. 2007** - Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiology*, 36, 2, p. 95-104.
202. **HOPPA R.D. et FITZGERALD C.M. 1999** - *Human growth in the past*. Cambridge: Cambridge University Press, 315 p.
203. **HORTON W.A., HALL J.G. et HECHT J.T. 2007** - Achondroplasia. *Lancet*, 370, 9582, p. 162-172.
204. **HOUEL M. 1881** - *Catalogue du musée Orfila*. Paris: Paul Dupont-Masson, 524 p.
205. **HUTMACHER D.W., SCHANTZ J.T., LAM C.X., TAN K.C. et LIM T.C. 2007** - State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 1, 4, p. 245-260.
206. **ICHIKAWA J., HARA T., TAMATSU Y. et IDE Y. 2007** - Morphological changes in the internal structure of the articular eminence of the temporal bone during growth from deciduous to early mixed dentition. *Journal of Biomechanics*, 40, 16, p. 3541-3547.
207. **IMASHUKU S., KINUGAWA N., MATSUZAKI A., KITO H., OHKI K., SHIODA Y., TSUNEMATSU Y., IMAMURA T. et MORIMOTO A. 2009** - Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: Comparative clinical features between single and multi-systems. *International Journal of Hematology*, 90, 4, p. 506-512.
208. **ISAKSSON H., TÖYRÄS J., HAKULINEN M., AULA A.S., TAMMINEN I., JULKUNEN P., KRÖGER H. et JURVELIN J.S. 2011** - Structural parameters of normal and osteoporotic human trabecular bone are affected differently by microCT image resolution. *Osteoporosis International*, 22, p. 167-177.
209. **ISCAN M.Y., LOTH S.R., KING C.A., SHIHAI D. et YOSHINO M. 1998** - Sexual dimorphism in the humerus: A comparative analysis of Chinese, Japanese and Thais. *Forensic Science International*, 98, 1-2, p. 17-29.
210. **JARCHO S. 1965** - Anomaly of the vertebral column (klippel-Feil Syndrome) in American aborigines. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 193, p. 843-844.
211. **JENNANE R., AUFORT G., BENHAMOU C.L., CEYLAN M., ÖZBAY Y. et UCAN O.N. 2012** - A new method for 3D thinning of hybrid shaped porous media using artificial intelligence. Application to trabecular bone. *Journal of Medical Systems*, 36, 2, p. 497-510.
212. **JENNIN F., BOUSSON V., PARLIER C., JOMAAH N., KHANINE V. et LAREDO J.D. 2011** - Bony sequestrum: A radiologic review. *Skeletal Radiology*, 40, 8, p. 963-975.
213. **JOHNSTON F.E. 1998** - Hormonal regulation of growth in childhood and puberty. In: ULJASZEK S. J., JOHNSTON F. E. et PREECE M. A. (eds.), *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 225-226.
214. **JONES E.W. 1932** - Studies in Achondroplasia. *J Anat*, 66, Pt 4, p. 565-77.
215. **JOYEUX P. et RIVOIRE E. 2011** - *Rapport de fouille. Loiret, 2e ligne de tramway de l'agglomération orléanaise, Orléans, Place de l'Etape. Un espace religieux médiéval aux portes de la ville*. Pantin: Inrap Centre-Île-de-France, 512 p.

216. **JUDEX S., GARMAN R., SQUIRE M., DONAHUE L.R. et RUBIN C. 2004** - Genetically based influences on the site-specific regulation of trabecular and cortical bone morphology. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 4, p. 600-606.
217. **KACKI S., DUNEUFJARDIN P., BLANCHARD P. et CASTEX D. 2013** - Humerus varus in a subadult skeleton from the medieval graveyard of La Madeleine (Orléans, France). *International Journal of Osteoarchaeology*, 23, 1, p. 119-126.
218. **KARLBERG J. 1989** - A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement*, 78, 350, p. 70-94.
219. **KARLBERG J. 1998** - The human growth curve. In: ULJASZEK S. J., JOHNSTON F. E. et PREECE M. A. (eds.), *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 108-113.
220. **KAY T.W. 1905** - Acquired hydrocephalus with atrophic bone changes, exophthalmos, and polyuria. *Pennsylvania Medicine Journal*, 9, p. 520.
221. **KEITH A. 1913** - Abnormal Crania - Achondroplastic and Acrocephalic. *Journal of Anatomy and Physiology*, 47, 2, p. 189-206.
222. **KETCHAM R.A. et RYAN T.M. 2004** - Quantification and visualization of anisotropy in trabecular bone. *Journal of Microscopy*, 213, 2, p. 158-171.
223. **KHOSLA S., RIGGS B.L., ATKINSON E.J., OBERG A.L., MCDANIEL L.J., HOLETS M., PETERSON J.M. et MELTON III L.J. 2006** - Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: A population-based noninvasive in vivo assessment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21, 1, p. 124-131.
224. **KIERSZENBAUM A.L., VALIDIRE P. et VALIDIRE-CHARPY P. 2006** - *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. Bruxelles: De Boeck.
225. **KIM D.G., CHRISTOPHERSON G.T., DONG X.N., FYHRIE D.P. et YENI Y.N. 2004** - The effect of microcomputed tomography scanning and reconstruction voxel size on the accuracy of stereological measurements in human cancellous bone. *Bone*, 35, 6, p. 1375-1382.
226. **KIMURA K. 1984** - Studies on growth and development in Japan. *American Journal of Physical Anthropology*, 65, SUPPL. 5, p. 179-213.
227. **KING S.E. et ULJASZEK S.J. 1999** - Invisible insults during growth and development: contemporary theories and past populations. In: HOPPA R. D. et FITZGERALD C. M. (eds.), *Human growth in the past*. Cambridge: Cambridge university Press, p. 161-182.
228. **KIRMANI S., CHRISTEN D., VAN LENTHE G.H., FISCHER P.R., BOUXSEIN M.L., MCCREARY L.K., MELTON III L.J., RIGGS B.L., AMIN S., MÜLLER R. et KHOSLA S. 2009** - Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24, 6, p. 1033-1042.
229. **KIVELL T.L., SKINNER M.M., LAZENBY R.A. et HUBLIN J.J. 2011** - Methodological considerations for analyzing trabecular architecture: an example from the primate hand. *Journal of Anatomy*, 218, p. 209-225.
230. **KLEEREKOPER M., VILLANUEVA A.R. et STANCIU J. 1985** - The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcified Tissue International*, 37, 6, p. 594-597.
231. **KLINGENBECK-REGN K., SCHALLER S., FLOHR T., OHNESORGE B., KOPP A.F. et BAUM U. 1999** - Subsecond multi-slice computed tomography: Basics and applications. *European Journal of Radiology*, 31, 2, p. 110-124.
232. **KOMP D.M., EL MAHDI A., STARLING K.A., EASLEY J., VIETTI T.J., BERRY D.H. et GEORGE S.L. 1980** - Quality of survival in histiocytosis X: A Southwest oncology group study. *Medical and Pediatric Oncology*, 8, 1, p. 35-40.
233. **KOTHARI M., KEAVENY T.M., LIN J.C., NEWITT D.C., GENANT H.K. et MAJUMDAR S. 1998** - Impact of spatial resolution on the prediction of trabecular architecture parameters. *Bone*, 22, 5, p. 437-443.
234. **KOZMA C. 2006** - Dwarfs in ancient Egypt. *American Journal of Medical Genetics*, 140 A, 4, p. 303-311.

235. **KOZMA C.**, SARRY EL DIN A.M., EL SHAFY EL BANNA R.A., EL SAMIE KANDEEL W.A. et LACHMAN R. **2011** - The ancient Egyptian dwarfs of the pyramids: The high official and the female worker. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155, 8, p. 1817-1824.
236. **KRANSDORF M.J.** et SMITH S.E. **2000** - Lesions of unknown histogenesis: Langerhans cell histiocytosis and Ewing sarcoma. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 4, 1, p. 113-125.
237. **LAMPL M.** **1993** - La croissance saltatoire chez le nourrisson. *Bulletins et mémoires de la société d'anthropologie de Paris*, n.s., 5, p. 53-60.
238. **LAMPL M.** et JOHNSON M.L. **1993** - A case study of daily growth during adolescence: a single spurt or changes in the dynamics of saltatory growth? *Annals of Human Biology*, 20, 6, p. 595-603.
239. **LANG T.**, LEBLANC A., EVANS H., LU Y., GENANT H. et YU A. **2004** - Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 6, p. 1006-1012.
240. **LANGTON C.M.**, PALMER S.B. et PORTER R.W. **1984** - The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Engineering in Medicine*, 13, 2, p. 89-91.
241. **LARJE R.** **1985** - The short Viking from Gotland. A case study. *Archaeology and Environment*, 4, p. 259-271.
242. **LARSEN W.J.** et DHEM A. **2003** - *Embryologie humaine*. Bruxelles: De Boeck.
243. **LAYTON M.W.**, GOLDSTEIN S.A., GOULET R.W., FELDKAMP L.A., KUBINSKI D.J. et BOLE G.G. **1988** - Examination of subchondral bone architecture in experimental osteoarthritis by microscopic computed axial tomography. *Arthritis and Rheumatism*, 31, 11, p. 1400-1405.
244. **LAZENBY R.A.**, ANGUS S., COOPER D.M.L. et HALLGRIMSSON B. **2008a** - A three-dimensional microcomputed tomographic study of site-specific variation in trabecular microarchitecture in the human second metacarpal. *Journal of Anatomy*, 213, p. 698-705.
245. **LAZENBY R.A.**, COOPER D., ANGUS S. et HALLGRIMSSON B. **2008b** - Articular constraint, handedness, and directional asymmetry in the human second metacarpal. *Journal of Human Evolution*, 54, p. 875-885.
246. **LAZENBY R.A.**, SKINNER M.M., KIVELL T.L. et HUBLIN J.J. **2011** - Scaling VOI size in 3D μ CT studies of trabecular bone: a test of the over-sampling hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology*, 144, p. 196-203.
247. **LEICHTER I.**, NEEMAN V., LEIBERGALL M. et OSTROVSKY B. **1996** - Quantitative analysis of trabecular microstructure by optical processing of bone radiographs. In: (ed.)[^](eds.), *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. p. 65-71.
248. **LESPESSAILLES E.**, CHAPPARD C., BONNET N. et BENHAMOU C.-L. **2006** - Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*, 73, p. 254-261.
249. **LETTERER E.** **1924** - Aleukamische retikuloze (ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates). *Frankfurt Zeitschrift für Pathologie*, 30, p. 377-394.
250. **LEVZION-KORACH O.**, TENNENBAUM A., SCHNITZER R. et ORNOY A. **2000** - Early motor development of blind children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 36, 3, p. 226-229.
251. **LEWIS M.E.** **2004** - Endocranial lesions in non-adult skeletons: understanding their aetiology. *International Journal of Osteoarchaeology*, 14, p. 82-97.
252. **LEWIS M.E.** **2012** - Thalassaemia: Its diagnosis and interpretation in past skeletal populations. *International Journal of Osteoarchaeology*, 22, 6, p. 685-693.
253. **LICHTENSTEIN L.** **1953** - Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *American Medical Association Archives of Pathology*, 56, 1, p. 84-102.
254. **LIEBERMAN D.E.** **1997** - Making Behavioral and Phylogenetic Inferences from Hominid Fossils: Considering the Developmental Influence of Mechanical Forces. *Annual Review of Anthropology*, 26, p. 185-210.
255. **LINK T.M.** **2010** - The Founder's Lecture 2009: Advances in imaging of osteoporosis and osteoarthritis. *Skeletal Radiology*, 39, 10, p. 943-955.

256. **LIU D.**, BURROWS M., EGELI D. et MCKAY H. **2010** - Site specificity of bone architecture between the distal radius and distal tibia in children and adolescents: An HR-pQCT study. *Calcified Tissue International*, 87, 4, p. 314-323.
257. **LIU X.** et MA P.X. **2004** - Polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, 32, 3, p. 477-486.
258. **LOPES V.B.**, DE LIMA C.D. et TUDELLA E. **2009** - Motor acquisition rate in Brazilian infants. *Infant and Child Development*, 18, 2, p. 122-132.
259. **MAAT G.J.R.** **1991** - Ultrastructure of normal and pathological fossilized red blood cells compared with pseudopathological biological structures. *International Journal of Osteoarchaeology*, 1, 3-4, p. 209-214.
260. **MAGA M.**, KAPPELMAN J., RYAN T.M. et KETCHAM R.A. **2006** - Preliminary observations on the calcaneal trabecular microarchitecture of extant large-bodied Hominoids. *American Journal of Physical Anthropology*, 129, p. 410-417.
261. **MALINA R.M.** **1998** - Physical activity and training for sport as factors affecting growth and maturation. In: ULJASZEK S. J., JOHNSTON F. E. et PREECE M. A. (eds.), *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 216-219.
262. **MALINA R.M.**, HIMES J.H., STEPICK C.D., LOPEZ F.G. et BUSCHANG P.H. **1981** - Growth of rural and urban children in the valley of Oaxaca, Mexico. *American Journal of Physical Anthropology*, 55, 2, p. 269-280.
263. **MALLET E.** 2004 - Epidemiology of rickets in France. *EMC - Endocrinologie*, 1, 3, p. 163-169.
264. **MALLET E.** **2010** - We thought everything had been said about vitamin D, but deficiency still exists and it is not only bone effects. *Archives de Pédiatrie*, 17, 6, p. 810-811.
265. **MARCUS R.** **1991** - Skeletal aging: Understanding the functional and structural basis of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2, 2, p. 53-58.
266. **MARESH M.M.** **1970** - Measurements from roentgenograms, heart size, long bones lengths, bone, muscles and fat widths, skeletal maturation. In: MCCAMMON R. W. (ed.) *Human growth and development*. Springfield: Charles C. Thomas, p. 155-200.
267. **MARIE P.J.**, PETTIFOR J.M., ROSS F.P. et GLORIEUX F.H. **1982** - Histological osteomalacia due to dietary calcium deficiency in children. *New England Journal of Medicine*, 307, 10, p. 584-588.
268. **MARIN A.**, CERUTTI N. et MASSA E.R. **1999** - Use of the amplification refractory mutation system (ARMS) in the study of HbS in predynastic Egyptian remains. *Bollettino della Società italiana di biologia sperimentale*, 75, 5-6, p. 27-30.
269. **MARKOWITZ S.D.** **1955** - Retardation in growth of children in Europe and Asia during World War II. *Human biology; an international record of research*, 27, 4, p. 258-273.
270. **MARKE M.K.** et HAMILTON M.D. **2007** - Metastatic carcinoma: Palaeopathology and differential diagnosis. *International Journal of Osteoarchaeology*, 17, 3, p. 217-234.
271. **MAROTEAUX P.** et FALZON P. **1988** - Hypochondroplasia. Review of 80 cases. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 45, 2, p. 105-109.
272. **MAROTEAUX P.**, LE MERRER M., FESSARD C. et FAURÉ C. **2002** - *Les maladies osseuses de l'enfant*. Paris: Flammarion médecine-sciences, 682 p.
273. **MARSHALL W.A.** **1975** - The relationship of variations in children's growth rates to seasonal climatic variations. *Annals of Human Biology*, 2, 3, p. 243-250.
274. **MARTINIAKOVA M.**, GROSSKOPF B., OMELKA R., DAMMERS K., VONDRAKOVA M. et BAUEROVA M. **2007** - Histological study of compact bone tissue in some mammals: A method for species determination. *International Journal of Osteoarchaeology*, 17, 1, p. 82-90.
275. **MAYS S.** et NERLICH A. **1997** - A possible case of Langerhans' Cell Histiocytosis in a medieval child from an English cemetery. *Journal of Paleopathology*, 9, 2, p. 73-81.
276. **MCCLUNG M.**, CLEMMESSEN B., DAIFOTIS A., GILCHRIST N.L., EISMAN J., WEINSTEIN R.S., EL HAJJ FULEIHAN G., REDA C., YATES A.J. et RAVN P. **1998** - Alendronate prevents

- postmenopausal bone loss in women without osteoporosis - A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 128, 4, p. 253-261.
277. **MCCOLL D.J.**, ABEL R.L., SPEARS I.M. et MACHO G.A. **2006** - Automated method to measure trabecular thickness from microcomputed tomographic scans and its application. *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 288, 9, p. 982-988.
 278. **MCLEAN E.**, COGSWELL M., EGLI I., WOJDYLA D. et DE BENOIST B. **2009** - Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*, 12, 4, p. 444-454.
 279. **MELTON III L.J.**, RIGGS B.L., VAN LENTHE G.H., ACHENBACH S.J., MÜLLER R., BOUXSEIN M.L., AMIN S., ATKINSON E.J. et KHOSLA S. **2007** - Contribution of in vivo structural measurements and load/strength ratios to the determination of forearm fracture risk in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22, 9, p. 1442-1448.
 280. **MERBS C.F.** et VERSTERGAARD E.M. **1985** - The paleopathology of Sundown, a prehistoric site near Prescott, Arizona. In: MERBS C. F. et MILLER R. J. (eds.), *Health and disease in the Prehistoric Southwest Arizona*. Arizona State University: Anthropological Research Papers n°34, p. 85-103.
 281. **MEREDITH H.V.** **1979** - Comparative findings on body size of children and youths living at urban centers and in rural areas. *Growth*, 43, 2, p. 95-104.
 282. **MILMAN N.** **2011** - Anemia - Still a major health problem in many parts of the world! *Annals of Hematology*, 90, 4, p. 369-377.
 283. **MODLESKY C.M.**, BAJAJ D., KIRBY J.T., MULROONEY B.M., ROWE D.A. et MILLER F. **2011** - Sex differences in trabecular bone microarchitecture are not detected in pre and early pubertal children using magnetic resonance imaging. *Bone*, 49, 5, p. 1067-1072.
 284. **MODLESKY C.M.**, MAJUMDAR S. et DUDLEY G.A. **2008** - Trabecular bone microarchitecture in female collegiate gymnasts. *Osteoporosis International*, 19, 7, p. 1011-1018.
 285. **MODLESKY C.M.**, WHITNEY D.G., CARTER P.T., ALLERTON B.M., KIRBY J.T. et MILLER F. **2014** - The pattern of trabecular bone microarchitecture in the distal femur of typically developing children and its effect on processing of magnetic resonance images. *Bone*, 60, p. 1-7.
 286. **MOHAN S.**, HU Y. et EDDERKAOUY B. **2012** - Identification of Gender-Specific Candidate Genes that Influence Bone Microarchitecture in Chromosome 1. *Calcified Tissue International*, p. 1-10.
 287. **MOLLESON T.**, COX M., WALDRON A.H. et WHITTAKER D.K. **1993a** - *The Spitalfields Project (Volume 2 - Anthropology)*. CBA Research Report, 231 p.
 288. **MOLLESON T.**, COX M., WALDRON A.H. et WHITTAKER D.K. **1993b** - The Spitalfields project, volume II. The middling sort. *CBA Research Reports*, 86, p. 1-246.
 289. **MOLTO J.E.** **2000** - Humerus varus deformity in Roman period burials from Kellis 2, Dakhleh, Egypt. *American Journal of Physical Anthropology*, 113, 1, p. 103-109.
 290. **MOSEKILDE L.** **2000** - Age-related changes in bone mass, structure, and strength - Effects of loading. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 59, SUPPL. 1, p. 1-9.
 291. **MOSELEY J.E.** **1965** - The paleopathologic riddle of "symmetrical osteoporosis". *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*, 95, p. 135-142.
 292. **MULHERN D.M.** et UBELAKER D.H. **2003** - Histologic examination of bone development in juvenile chimpanzees. *American Journal of Physical Anthropology*, 122, 2, p. 127-133.
 293. **MULHERN D.M.** et UBELAKER D.H. **2009** - Bone microstructure in juvenile chimpanzees. *American Journal of Physical Anthropology*, 140, p. 368-375.
 294. **MÜLLER R.**, KOLLER B., HILDEBRAND T., LAIB A., GIANOLINI S. et RÜEGSEGG P. **1996** - Resolution dependency of microstructural properties of cancellous bone based on three-dimensional μ -tomography. *Technology and Health Care*, 4, 1, p. 113-119.
 295. **MÜLLER R.**, VAN CAMPENHOUT H., VAN DAMME B., VAN DER PERRE G., DEQUEKER J., HILDEBRAND T. et RÜEGSEGG P. **1998** - Morphometric analysis of human bone biopsies:

- A quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone*, 23, 1, p. 59-66.
296. **NÄGELE E.**, KUHN V., VOGT H., LINK T.M., MÜLLER R., LOCHMÜLLER E.-M. et ECKSTEIN F. **2004** - Technical considerations for microstructural analysis of human trabecular bone specimens excised from various skeletal sites. *Calcified Tissue International*, 75, p. 15-22.
 297. **NALLA R.K.**, KINNEY J.H. et RITCHIE R.O. **2003** - Mechanistic fracture criteria for the failure of human cortical bone. *Nature Materials*, 2, 3, p. 164-168.
 298. **NEFF M.**, DAMBACHER M., HAEMMERLE S., RIZZOLI R., DELMAS P. et KISSLING R. **2004** - ASBMR 26th Annual Meeting. 3D-Evaluation of bone microarchitecture in humans using high resolution pQCT; a new in vivo, non invasive and time saving procedure. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, S1, p. S236.
 299. **NEWMAN M.T.** **1953** - The application of ecological rules to the racial anthropology of the aboriginal new world. *American Anthropologist*, 55, p. 311-327.
 300. **NEZELOF C.**, BASSET F. et ROUSSEAU M.F. **1973** - Histiocytosis X: Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*, 18, 5, p. 365-371.
 301. **NICOLINO M.** et FOREST M.G. **2001** - La puberté. In: THIBAUT C. et LEVASSEUR M.-C. (eds.), *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Paris: Ellipses, INRA, p. 655-679.
 302. **NIELD L.S.**, MAHAJAN P., JOSHI A. et KAMAT D. **2006** - Rickets: Not a disease of the past. *American Family Physician*, 74, 4, p. 619-626.
 303. **NIELSEN F.H.** et STOECKER B.J. **2009** - Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23, 3, p. 195-203.
 304. **NJEH C.F.**, BOIVIN C.M. et LANGTON C.M. **1997** - The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: A review. *Osteoporosis International*, 7, 1, p. 7-22.
 305. **NUZZO S.**, MENEGHINI C., BRAILLON P., BOUVIER R., MOBILIO S. et PEYRIN F. **2003** - Microarchitectural and physical changes during fetal growth in human vertebral bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18, 4, p. 760-768.
 306. **O'BRIEN F.J.**, TAYLOR D. et LEE T.C. **2005** - The effect of bone microstructure on the initiation and growth of microcracks. *Journal of Orthopaedic Research*, 23, 2, p. 475-480.
 307. **ODGAARD A.** et GUNDERSEN H.J.G. **1993** - Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. *Bone*, 14, 2, p. 173-182.
 308. **OKUTAN O.**, KARTALOGLU Z., ILVAN A., DENIZ O., SILIT E. et GORUR R. **2006** - Active pulmonary tuberculosis in a patient with Langerhans' cell histiocytosis. *Saudi Medical Journal*, 27, 3, p. 401-402.
 309. **ORIOLO I.M.**, CASTILLA E.E. et BARBOSA-NETO J.G. **1986** - The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of Medical Genetics*, 23, 4, p. 328-332.
 310. **ORTNER D.J.** **2003** - *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Amsterdam: Academic Press, 645 p.
 311. **ORTNER D.J.** et HOTZ G. **2005** - Skeletal manifestations of hypothyroidism from Switzerland. *American Journal of Physical Anthropology*, 127, 1, p. 1-6.
 312. **ORTNER D.J.** et PUTSCHAR W.G. **1981** - *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Washington: Smithsonian Institution Press, 492 p.
 313. **OSBORNE D.**, EFFMANN E., BRODA K. et HARRELSON J. **1980** - The development of the upper end of the femur, with special reference to its internal architecture. *Radiology*, 137, 1, p. 71-76.
 314. **OSTERHOLTZ A.**, BURGESS S.D. et BUIKSTRA J.E. **2001** - Achondroplasia in the Middle Woodland period, Elizabeth site, IL. *American Journal of Physical Anthropology*, 114, S32, p. 115.
 315. **OTSU N.** **1979** - Threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 9, 1, p. 62-66.

316. **OXENHAM** M.F. et **CAVILL** I. **2011** - Porotic hyperostosis and cribra orbitalia: The erythropoietic response to iron-deficiency anaemia. *Anthropological Science*, 118, 3, p. 199-200.
317. **PALAGYI** K., **BALOGH** E., **KUBA** A., **HALMAI** C., **ERDOHELYI** B., **SORANTIN** E. et **HAUSEGGER** K. 2001 - A Sequential 3D Thinning Algorithm and Its Medical Applications. In *Information Processing in Medical Imaging*. Springer Berlin Heidelberg, p. 409-415.
318. **PALKOVICH** A.M. **1987** - Endemic disease patterns in paleopathology: Porotic hyperostosis. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, 4, p. 527-537.
319. **PANUEL** M. **1994** - Aspects radiographiques de l'atteinte squelettique de la syphilis congénitale. In: **DUTOIR** O., **PALFI** G., **BERATO** J. et **BRUN** J.-P. (eds.), *L'origine de la syphilis en Europe avant ou après 1493 ?* Paris: Editions Errance, p. 36-40.
320. **PAPAGEORGIOPOULOU** C., **SUTER** S.K., **RÜHLI** F.J. et **SIEGMUND** F. **2011** - Harris lines revisited: Prevalence, comorbidities, and possible etiologies. *American Journal of Human Biology*, 23, 3, p. 381-391.
321. **PARFITT** A.M. **1987** - Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *The American Journal of Medicine*, 26 (suppl 1B), p. 68-72.
322. **PARFITT** A.M., **DREZNER** M.K., **GLORIEUX** F.H., **KANIS** J.A., **MALLUCHE** H., **MEUNIER** P.J., **OTT** S.M. et **RECKER** R.R. 1987 - Bone histomorphometry : standardization of nomenclature, symbols, and units. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2, 6, p. 595-610.
323. **PARFITT** A.M., **MATHEWS** C.H.E. et **VILLANUEVA** A.B. **1983** - Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *Journal of Clinical Investigation*, 72, 4, p. 1396-1409.
324. **PARFITT** A.M., **TRAVERS** R., **RAUCH** F. et **GLORIEUX** F.H. **2000** - Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone*, 27, 4, p. 487-494.
325. **PARROT** J. **1878** - Sur la malformation achondroplasique et le dieu Ptah. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 3e série, 1, p. 296-308.
326. **PATSCH** J.M., **KIEFER** F.W., **VARGA** P., **PAIL** P., **RAUNER** M., **STUPPHANN** D., **RESCH** H., **MOSER** D., **ZYSSET** P.K., **STULNIG** T.M. et **PIETSCHMANN** P. **2011** - Increased bone resorption and impaired bone microarchitecture in short-term and extended high-fat diet-induced obesity. *Metabolism*, 60, 2, p. 243-249.
327. **PEARCE** A.I., **RICHARDS** R.G., **MILZ** S., **SCHNEIDER** E. et **PEARCE** S.G. **2007** - Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *European Cells and Materials*, 13, p. 1-10.
328. **PECK** J.J. et **STOUT** S.D. **2007** - Intraskelatal variability in bone mass. *American Journal of Physical Anthropology*, 132, p. 89-97.
329. **PEDEN** M., **OYEBITE** K., **OZANNE-SMITH** J., **HYDER** A.A., **BRANCHE** C., **FAZLUR RAHMAN** A.K.M., **RIVARA** F. et **BARTOLOMEOS** K. **2008** - *Rapport mondial sur la prévention des traumatismes chez l'enfant*. Genève: OMS, 232 p.
330. **PERRÉARD LOPRENO** G. et **EADES** S. **2003** - Une démarche actualiste en paléanthropologie : la collection de squelette de référence *Cahiers d'Archéologie Romande*, 95, p. 463-495.
331. **PERTUISET** E. **2004** - Tuberculose osseuse et articulaire des membres. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*, 1, 6, p. 463-486.
332. **PETERSON** H.A. **2007** - *Epiphyseal growth plate fractures*. New York: Springer Berlin Heidelberg, 914 p.
333. **PETERSON** H.A., **MADHOK** R., **BENSON** J.T., **ILSTRUP** D.M. et **MELTON III** L.J. **1994** - Physeal fractures: Part 1. Epidemiology in Olmsted County, Minnesota, 1979-1988. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 14, 4, p. 423-430.
334. **PEYRIN** F., **SALOME** M., **CLOETENS** P., **LAVAL-JEANTET** A.M., **RITMAN** E. et **RUEGSEGGER** P. **1998** - Micro-CT examinations of trabecular bone samples at different resolutions: 14, 7 and 2 micron level. *Technology and Health Care*, 6, 5-6, p. 391-401.

335. **PFEIFFER S. 1998** - Variability in Osteon Size in Recent Human Populations. *American Journal of Physical Anthropology*, 106, p. 219-227.
336. **PINEAU H. 1965** - *La croissance et ses lois*. Paris: Université de Paris, 1965. 307p.: Laboratoire d'anatomie de la Faculté de médecine.
337. **PINEAU J.C. 1993** - la stature en France depuis un siècle : évolution générale et régionale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 5, 1-2, p. 257-268.
338. **PISTOIA W., VAN RIETBERGEN B., LOCHMÜLLER E.M., LILL C.A., ECKSTEIN F. et RÜEGSEGG P. 2002** - Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. *Bone*, 30, 6, p. 842-848.
339. **POLAND J. 1898** - *Traumatic separation of the epiphyses*. London: Smith, Elder and Co.
340. **POTHUAUD L., LAIB A., LEVITZ P., BENHAMOU C.L. et MAJUMDAR S. 2002a** - Three-dimensional-line skeleton graph analysis of high-resolution magnetic resonance images: A validation study from 34- μ m-resolution microcomputed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 10, p. 1883-1895.
341. **POTHUAUD L., PORION P., LESPESSAILLES E., BENHAMOU C.L. et LEVITZ P. 2000** - A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: Application to trabecular bone microarchitecture. *Journal of Microscopy*, 199, 2, p. 149-161.
342. **POTHUAUD L., VAN RIETBERGEN B., MOSEKILDE L., BEUF O., LEVITZ P., BENHAMOU C.L. et MAJUMDAR S. 2002b** - Combination of topological parameters and bone volume fraction better predicts the mechanical properties of trabecular bone. *Journal of Biomechanics*, 35, 8, p. 1091-1099.
343. **PRENTICE A. 2013** - Nutritional rickets around the world. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 136, 1, p. 201-206.
344. **PRITCHETT J.W. 1991** - Growth plate activity in the upper extremity. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 268, p. 235-242.
345. **PRITCHETT J.W. 1992** - Longitudinal growth and growth-plate activity in the lower extremity. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 275, p. 274-279.
346. **PYKA G., KERCKHOFS G., SCHROOTEN J. et WEVERS M. 2014** - The effect of spatial micro-CT image resolution and surface complexity on the morphological 3D analysis of open porous structures. *Materials Characterization*, 87, 0, p. 104-115.
347. **QUÉTELET A. 1835** - *Sur l'Homme et le développement de ses facultés, ou Essai de physique sociale*. Paris: Bachelier, Imprimeur-Librairie, 669 p.
348. **RABINO MASSA E. 1977** - Presence of thalassemia in Egyptian mummies. *Journal of Human Evolution*, 6, 3, p. 225.
349. **RADON J. 1917** - Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Physische Klasse*, 69, p. 262-277.
350. **RAMPONT M. 1994** - *Les squelettes, os et dents de fœtus, nouveaux-nés et enfants du musée anatomique de Strasbourg. Aspects historiques et catalogue*. Strasbourg: Université Strasbourg 1, 1994. 170p. Medicine.
351. **RECKER R.R. 1993** - Architecture and vertebral fracture. *Calcified Tissue International*, 53, SUPPL. 1, p. S139-S142.
352. **REGINSTER J.Y., DEROISY R. et FRANCHIMONT P. 1994** - Treatment of osteoporosis: current data and prospects. *Revue du Rhumatisme*, 61, 10 Pt 2, p. 155S-164S.
353. **REISSIS D. et ABEL R.L. 2012** - Development of fetal trabecular micro-architecture in the humerus and femur. *Journal of anatomy*, 220, 5, p. 496-503.
354. **RESNICK D. 2002** - *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia (Pa.): W.B. Saunders.
355. **REWEKANT A. et MILOSZ E. 2003** - The morphology of a dwarf's skull: an example from medieval polish population. *Variability and Evolution*, 11, p. 55-59.

356. **RICCI R., LAMA R., DI TOTA G., PIETRANGELO F., VECCHIO F., EVANGELISTA A., CAPELLI A. et CAPASSO L. 1994** - Skull osteolytic lesions in a XV century child: a case of childhood malignancy. *Journal of Paleopathology*, 6, 3, p. 151-159.
357. **RIGGS B.L. et PARFITT A.M. 2005** - Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20, 2, p. 177-184.
358. **ROBERTS C. 1988** - A rare case of dwarfism from the Roman Period. *Journal of Paleopathology*, 2, 1, p. 9-21.
359. **ROBERTS C. 1999** - Rib lesions and tuberculosis: the current state of play. In: PALFI G., DUTOIR O., DEAK J. et HUTAS I. (eds.), *Tuberculosis Past and Present*. Golden Book, p. 311-316.
360. **ROBERTS D.F. 1953** - Body weight, race and climate. *American Journal of Physical Anthropology*, 11, 4, p. 533-558.
361. **ROCHA M.A. 1995** - Les collections ostéologiques humaines identifiées du Musée Anthropologique de l'Université de Coimbra. *Antropologia portuguesa*, 13, p. 7-38.
362. **ROGERS J. 1986** - Mesomelic dwarfism in a Romano-British skeleton. *Paleopathology Newsletter*, 55, p. 6-10.
363. **RÖNTGEN W.C. 1896** - On a new kind of rays. *Science*, 3, 59, p. 227-231.
364. **ROUSSEAU F., BONAVENTURE J., LEGEAI-MALLET L., PELET A., ROZET J.M., MAROTEAUX P., LE MERRER M. et MUNNICH A. 1994** - Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*, 371, 6494, p. 252-254.
365. **RÜHLI F.J., HOTZ G. et BÖNI T. 2003** - Brief communication: The Galler collection: A little-known historic swiss bone pathology reference series. *American Journal of Physical Anthropology*, 121, p. 15-18.
366. **RYAN T.M. et KETCHAM R.A. 2005** - Angular orientation of trabecular bone in the femoral head and its relationship to hip joint loads in leaping primates. *Journal of Morphology*, 265, 3, p. 249-263.
367. **RYAN T.M. et KROVITZ G.E. 2006** - Trabecular bone ontogeny in the human proximal femur. *Journal of Human Evolution*, 51, p. 591-602.
368. **RYAN T.M. et SHAW C.N. 2012** - Unique Suites of Trabecular Bone Features Characterize Locomotor Behavior in Human and Non-Human Anthropoid Primates. *PLoS ONE*, 7, 7, p. e41037.
369. **RYAN T.M. et WALKER A. 2010** - Trabecular bone structure in the humeral and femoral heads of anthropoid primates. *Anatomical Record*, 293, 4, p. 719-729.
370. **SABLES A. 2010** - Rare example of an early medieval dwarf infant from Brownslade, Wales. *International Journal of Osteoarchaeology*, 20, 1, p. 47-53.
371. **SABSOVICH I., CLARK J.D., LIAO G., PELTZ G., LINDSEY D.P., JACOBS C.R., YAO W., GUO T.-Z. et KINGERY W.S. 2008** - Bone microstructure and its associated genetic variability in 12 inbred mouse strains: μ CT study and in silico genome scan. *Bone*, 42, 2, p. 439-451.
372. **SAHA P.K., XU Y., DUAN H., HEINER A. et LIANG G. 2010** - Volumetric Topological Analysis: A Novel Approach for Trabecular Bone Classification on the Continuum Between Plates and Rods. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, 29, 11, p. 1821-1838.
373. **SAINT-PIERRE C. 2010** - Millau, La Granède (Aveyron) : une église paléochrétienne anonyme sur un éperon barré. *Archéologie du Midi Médiéval*, 28, p. 181-192.
374. **SAINT-PIERRE C. et COLOMBO A. 2010** *Catalogue des sépultures 2006 - 2010*. SRA Midi-Pyrénées, Toulouse, 1-622 p.
375. **SALLE B.L., RAUCH F., TRAVERS R., BOUVIER R. et GLORIEUX F.H. 2002** - Human fetal bone development : histomorphometric evaluation of the proximal femoral metaphysis. *Bone*, 30, 6, p. 823-828.
376. **SALTER R.B. et HARRIS W.R. 1963** - Injuries Involving the Epiphyseal Plate. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 45A, 3, p. 587-622.

377. **SAN JUAN G.** et **DRON J.-L. 1997** - Le site néolithique moyen de Derrière-les-Prés à Ernes (Calvados);. *Gallia Préhistoire*, 39, p. 151-237.
378. **SANSILBANO-COLLILIEUX M. 1994** - *Biologie et espace funéraire au Moyen-Age. Les nécropoles de l'ancien évêché de Poitiers (fin IVe siècle) et Saint-Martin de Cognac (VII-XVe siècles)*. Bordeaux: Université Bordeaux 1, 1994. Thèse de Doctorat en Anthropologie: .
379. **SAPORTA G. 2011** - *Probabilités, analyse des données et statistique*. Paris: Editions TECHNIP, 656 p.
380. **SCAMMON R.E. 1927** - The literature on the growth and physical development of the fetus, infant, and child: a quative summary. *The anatomical Record*, 35, 3, p. 241-267.
381. **SCHAFFLER M.B.** et **BURR D.B. 1984** - Primate cortical bone microstructure: Relationship to locomotion. *American Journal of Physical Anthropology*, 65, 2, p. 191-197.
382. **SCHAMALL D.**, **TESCHLER-NICOLA M.**, **KAINBERGER F.**, **TANGL S.**, **BRANDSTÄTTER F.**, **PATZAK B.**, **MUHSIL J.** et **PLENK H. 2003** - Changes in trabecular bone structure in rickets and osteomalacia: The potential of a medico-historical collection. *International Journal of Osteoarchaeology*, 13, 5, p. 283-288.
383. **SHELL L.M.**, **JOHNSTON F.E.**, **SMITH D.R.** et **PAOLONE A.M. 1985** - Directional asymmetry of body dimensions among white adolescents. *American Journal of Physical Anthropology*, 67, 4, p. 317-322.
384. **SCHERF H.**, **HARVATI K.** et **HUBLIN J.J. 2013** - A comparison of proximal humeral cancellous bone of great apes and humans. *Journal of Human Evolution*, 65, 1, p. 29-38.
385. **SCHERF H.** et **TILGNER R. 2009** - A new high-resolution computed tomography (CT) segmentation method for trabecular bone architectural analysis. *American Journal of Physical Anthropology*, 140, p. 39-51.
386. **SCHUEER L.** et **BLACK S. 2000** - *Developmental juvenil osteology*. London: Academic Press, 587 p.
387. **SCHNEIDER H.J.**, **AIMARETTI G.**, **KREITSCHMANN-ANDERMAHR I.**, **STALLA G.K.** et **GHIGO E. 2007** - Hypopituitarism. *Lancet*, 369, 9571, p. 1461-1470.
388. **SCHNITZLER B.**, **LE MINOR J.M.**, **LUDES B.**, **BOËS E.**, **GEORGES P.**, **JEUNESSE C.** et **LAMBACH F. 2005** - *Histoire(s) de squelettes : archéologie, médecine et anthropologie en Alsace*. Strasbourg: Musées de Strasbourg, 308 p.
389. **SCHOUR I. 1936** - The neonatal line in the enamel and dentin of human deciduous teeth and first permanent molar. *Journal of American Dental Association*, 23, p. 1946-1955.
390. **SCHÜLLER A. 1915** - Über eigenartige schadeldefekte im jugendalter. *Fortsch Gebiete Roentgenstrahlen*, 23, p. 12-8.
391. **SCHULTER-ELLIS F.P. 1980** - Evidence of handedness on documented skeletons. *Journal of Forensic Sciences*, 25, 3, p. 624-630.
392. **SCHULTZ M. 1993** - Vestiges of non-specific inflammations of the skull in prehistoric and historic populations. A contribution to palaeopathology. In: KAUFMANN B. (ed.) *Anthropologische Beiträge 4A/B*. Aesch, Switzerland: Anthropologisches Forschungsinstitut Aesch and Anthropologische Gesellschaft in Basel, p. 1-84.
393. **SELTZER C.C. 1944** - Racial prehistory in the Southwest and the Hawihuk Zunis. *Papers of the Paebody Museum of American Archaeology and Ethnology*, 23, p. 301-302.
394. **SEMPÉ M.** et **MASSE N.P. 1965** - La croissance normale. Méthodes de mesures et résultats. *20ème congrès des Pédiatres de Langue Française*.
395. **SEMPÉ M.**, **PEDRON G.** et **ROY-PERNOT M.-P. 1979** - *Auxologie, méthode et séquence*. Paris: Laboratoire Théraplix, 205 p.
396. **SENANAYAKE M.P.**, **METTANANDA S.** et **DE SILVA M.V.C. 2011** - Pulmonary langerhans cell histiocytosis masquerading as tuberculosis in an infant. *Annals of Tropical Paediatrics*, 31, 4, p. 357-361.
397. **SHEN C.L.**, **YEH J.K.**, **STOECKER B.J.**, **CHYU M.C.** et **WANG J.S. 2009** - Green tea polyphenols mitigate deterioration of bone microarchitecture in middle-aged female rats. *Bone*, 44, 4, p. 684-690.

398. **SHERWOOD L. 2006** - *Physiologie humaine, 2ème édition*. Bruxelles: DeBoeck Université.
399. **SHIRAIISHI A., HIGASHI S., MASAKI T., SAITO M., ITO M., IKEDA S. et NAKAMURA T. 2002** - A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 71, 1, p. 69-79.
400. **SILVA M.J. et GIBSON L.J. 1997** - Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: Effects of age-related changes in microstructure. *Bone*, 21, 2, p. 191-199.
401. **SIWE S. 1933** - Die reticuloendotheliose - ein neues krankheitsbild unter den hepatosplenomegalien. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 55, p. 212-247.
402. **SKINNER M. et DUPRAS T. 1993** - Variation in birth timing and location of the neonatal line in human enamel. *Journal of Forensic Sciences*, 38, 6, p. 1383-1390.
403. **SLON V., NAGAR Y., KUPERMAN T. et HERSHKOVITZ I. 2013** - A Case of Dwarfism from the Byzantine City Rehovot-in-the-Negev, Israel. *International Journal of Osteoarchaeology*, 23, 5, p. 573-589.
404. **SMITH P. et AVISHAI G. 2005** - The use of dental criteria for estimating postnatal survival in skeletal remains of infants. *Journal of Archaeological Science*, 32, 1, p. 83-89.
405. **SMITH T. 1865** - Skull-cap showing congenital deficiencies of bone. *Transactions of the Pathological Society of London*, 16, p. 224-225.
406. **SNOW C.E. 1943** - Two prehistoric Indian dwarf skeletons from Moundville. *Papers of the Alabama Museum of Natural History*, 21, p. 1-90.
407. **SODE M., BURGHARDT A.J., NISSENSON R.A. et MAJUMDAR S. 2008** - Resolution Dependence of the Non-metric Trabecular Structure Indices. *Bone*, 42, 4, p. 728-736.
408. **SORREL E. et SORREL-DEJERINE Y. 1932** - *Tuberculose osseuse et ostéo-articulaire (tuberculosis of bone and joints)*. Paris: Masson et Cie.
409. **SPIGELMAN M., PAP I. et DONOGHUE H.D. 2006** - A death from Langerhans cell histiocytosis and tuberculosis in 18th century Hungary - what palaeopathology can tell us today. *Leukemia*, 20, p. 740-742.
410. **SPOOR C.F., ZONNEVELD F.W. et MACHO G.A. 1993** - Linear measurements of cortical bone and dental enamel by computed tomography : applications and problems. *American Journal of Physical Anthropology*, 91, p. 469-484.
411. **STANESCU R., STANESCU V. et MAROTEAUX P. 1990** - Homozygous achondroplasia: Morphologic and biochemical study of cartilage. *American Journal of Medical Genetics*, 37, 3, p. 412-421.
412. **STARCK J.M. et CHINSAMY A. 2002** - Bone microstructure and developmental plasticity in birds and other dinosaurs. *Journal of Morphology*, 254, 3, p. 232-246.
413. **STAUBER M. et MÜLLER R. 2006a** - Age-related changes in trabecular bone microstructures: Global and local morphometry. *Osteoporosis International*, 17, 4, p. 616-626.
414. **STAUBER M. et MÜLLER R. 2006b** - Volumetric spatial decomposition of trabecular bone into rods and plates - A new method for local bone morphometry. *Bone*, 38, 4, p. 475-484.
415. **STEEGMANN JR A.T. 1985** - 18th Century British military stature: Growth cessation, selective recruiting, secular trends, nutrition at birth, cold and occupation. *Human Biology*, 57, 1, p. 77-95.
416. **STINSON S. 1982** - The effect of high altitude on the growth of children of high socioeconomic status in Bolivia. *American Journal of Physical Anthropology*, 59, 1, p. 61-71.
417. **STROUHAL E. 1977** - Two cases of polytopic osteolytic lesions in the pyramid age Egyptians. *Ossa*, 3/4, p. 11-52.
418. **STROUHAL E. 1978** - Ancient Egyptian case of carcinoma. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 54, 3, p. 290-302.
419. **STUART-MACADAM P. 1987** - Porotic hyperostosis: New evidence to support the anemia theory. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, 4, p. 521-526.

420. **STUART-MACADAM P. 1989** - Porotic hyperostosis: Relationship between orbital and vault lesions. *American Journal of Physical Anthropology*, 80, 2, p. 187-193.
421. **STUART-MACADAM P. 1992** - Porotic hyperostosis: A new perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 87, 1, p. 39-47.
422. **STULL M.A., KRANSDORF M.J. et DEVANEY K.O. 1992** - Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics*, 12, 4, p. 801-823.
423. **STUPP S.I. et BRAUN P.V. 1997** - Molecular manipulation of microstructures: Biomaterials, ceramics, and semiconductors. *Science*, 277, 5330, p. 1242-1248.
424. **SUSANNE C. 1969** - Etude comparative d'un squelette d'achondroplase et d'un échantillon de squelettes normaux de la même population (Coxyde, âge franc). *Bulletin de la Société Royale Belge d'Anthropologie et de Préhistoire*, 80, p. 165-185.
425. **SUSANNE C. 1970** - L'achondroplase de la population d'âge Franc de Coxyde (Belgique). *Bulletin de l'Institut Royal des Sciences naturelles de Belgique*, 46, 10, p. 1-78.
426. **SUSANNE C. 1991** - Croissance et développement, de la génétique au milieu. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 3, 3-4, p. 161-172.
427. **SUSANNE C. 1993** - Croissance et nutrition. *Bulletins et mémoires de la société d'anthropologie de Paris*, n.s., 5, p. 69-83.
428. **SYLLA M., SIDIBÉ T., TRAORÉ B., TRAORÉ I., DICKO-TRAORÉ F. et KEITA M.M. 2007** - Développement psychomoteur des nourrissons de 0 à 12 mois dans le district de Bamako. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 20, 6, p. 233-237.
429. **TAFFOREAU P. et SMITH T.M. 2008** - Nondestructive imaging of hominoid dental microstructure using phase contrast X-ray synchrotron microtomography. *Journal of Human Evolution*, 54, 2, p. 272-278.
430. **TAKAHASHI E. 1984** - Secular trend in milk consumption and growth in Japan. *Human Biology*, 56, 3, p. 427-437.
431. **TANCK E., HOMMINGA J., VAN LENTHE G.H. et HUISKES R. 2001** - Increase in bone volume fraction precedes architectural adaptation in growing bone. *Bone*, 28, 6, p. 650-654.
432. **TANNER J.M. 1960** - *Human growth*. Oxford, London, New York, Paris: Pergamon Press, 120 p.
433. **TANNER J.M. 1998** - A brief history of the study of human growth. In: ULIJASZEK S. J., JOHNSTON F. E. et PREECE M. A. (eds.), *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 2-12.
434. **TARDIEU C. 2012** - *Comment nous sommes devenus bipèdes. Le mythe des enfants loups*. Paris: Odile Jacob, 223 p.
435. **TAYLES N. 1996** - Anemia, genetic diseases, and malaria in prehistoric Mainland Southeast Asia. *American Journal of Physical Anthropology*, 101, 1, p. 11-27.
436. **THE WRITING GROUP OF THE HISTIOCYTE S. 1987** - Histiocytosis syndromes in children. *The Lancet*, 329, 8526, p. 208-209.
437. **THILLAUD P.L. 1981** - L'histiocytose X au Paléolithique (sujet n°1 de Cro-Magnon). Problématique du diagnostic ostéo-archéologique. *L'Anthropologie*, 85, 2, p. 219-239.
438. **THILLAUD P.L. 1996** - *Paléopathologie humaine*. Sceaux: Kronos B. Y. éditions, 238 p.
439. **TILLIER A.-M. 2000** - Children in the past. Palaeoanthropology, demographic anomalies, taphonomy and mortuary practices. *Anthropologie*, 38, 1, p. 1-4.
440. **TORTORA G.J., DERRICKSON B., MARTIN L. et FOREST M. 2007** - *Principes d'anatomie et de physiologie*. Bruxelles: De Boeck.
441. **TRAN S. et SHIH L. 2005** - Efficient 3D binary image skeletonization C3 - 2005 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference, Workshops and Poster Abstracts. In: *2005 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference, Workshops and Poster Abstracts*. Stanford, CA, p. 364-372.
442. **TRAVISON T.G., ARAUJO A.B., ESCHE G.R., BECK T.J. et MCKINLAY J.B. 2008** - Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23, 2, p. 189-198.

443. **UCHIYAMA T.**, TANIZAWA T., MURAMATSU H., ENDO N., TAKAHASHI H.E. et HARA T. **1997** - A morphometric comparison of trabecular structure of human ilium between microcomputed tomography and conventional histomorphometry. *Calcified Tissue International*, 61, 6, p. 493-498.
444. **ULIJASZEK S.J.**, JOHNSTON F.E. et PREECE M.A. **1998** - *The Cambridge encyclopedia of human growth and development*. Cambridge: Cambridge University Press, 497 p.
445. **ULRICH D.**, VAN RIETBERGEN B., LAIB A. et RÜEGSEGG P. **1999** - The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone*, 25, 1, p. 55-60.
446. **VALENTIN J.** et STREFFER C. **2002** - Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values - ICRP Publication 89. *Annals of the ICRP*, 32, 3-4, p. 1-265.
447. **VAN DER MEULEN M.C.H.**, JEPSEN K.J. et MIKIC B. **2001** - Understanding bone strength: size isn't everything. *Bone*, 29, 2, p. 101-104.
448. **VERCAUTEREN M.** **1993** - croissance, facteurs socio-familiaux et évolution séculaire. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 5, 1-2, p. 85-92.
449. **VERDELIS K.**, LUKASHOVA L., ATTI E., MAYER-KUCKUK P., PETERSON M.G.E., TETRADIS S., BOSKEY A.L. et VAN DER MEULEN M.C.H. **2011** - MicroCT morphometry analysis of mouse cancellous bone: Intra- and inter-system reproducibility. *Bone*, 49, 3, p. 580-587.
450. **VERMANDEL M.** et MARCHANDISE X. **2009** - D'une "nouvelle sorte de rayonnement" à la tomодensitométrie: une histoire du scanner. *IRBM*, 30, p. 33-39.
451. **VESCHI S.** et FACCHINI F. **2002** - Recherches sur la collection d'enfants et d'adolescents d'âge et de sexe connus de Bologne (Italie) : diagnose de l'âge sur la base du degré de maturation osseuse. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 14, 3-4, p. 263-294.
452. **VINCENT M.** et DIERICKX J. **1960** - Study on the seasonal growth of school children in Leopoldville. *Annales de la Société belge de médecine tropicale*, 40, p. 837-843.
453. **VOLPATO V.** **2008** - Morphogenèse de l'endostructure osseuse de l'ilion humain. *Comptes Rendus Palevol*, 7, 7, p. 463-471.
454. **VON ENDT D.W.** et ORTNER D.J. **1982** - Amino acid analysis of bone from a possible case of prehistoric iron deficiency anemia from the American Southwest. *American Journal of Physical Anthropology*, 59, 4, p. 377-385.
455. **WADA Y.**, IKEDA J. et SUZUKI T. **1987** - Tumor-like lesions in a human skeleton from the Himrin Basin of Iraq. *Journal of Anthropological Society of Nippon*, 95, 1, p. 107-119.
456. **WADE A.**, NELSON A., GARVIN G. et HOLDSWORTH D.W. **2011** - Preliminary radiological assessment of age related change in the trabecular structure of the human os pubis. *Journal of Forensic Sciences*, 56, 2, p. 312-319.
457. **WAKAMATSU E.** et SISSONS H.A. **1969** - The cancellous bone of the iliac crest. *Calcified Tissue Research*, 4, 1, p. 147-161.
458. **WALDRON T.** **1987** - Lytic lesions in a skull: a problem in diagnosis. *Journal of Paleopathology*, 1, 1, p. 5-14.
459. **WALKER P.L.**, BATHURST R.R., RICHMAN R., GJERDRUM T. et ANDRUSHKO V.A. **2009** - The causes of porotic hyperostosis and cribra orbitalia: A reappraisal of the iron-deficiency-anemia hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology*, 139, 2, p. 109-125.
460. **WANG Q.**, WANG X.F., IULIANO-BURNS S., GHASEM-ZADEH A., ZEBAZE R. et SEEMAN E. **2010** - Rapid growth produces transient cortical weakness: A risk factor for metaphyseal fractures during puberty. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25, 7, p. 1521-1526.
461. **WAPLER U.**, CRUBÉZY E. et SCHULTZ M. **2004** - Is Cribra Orbitalia Synonymous with Anemia? Analysis and Interpretation of Cranial Pathology in Sudan. *American Journal of Physical Anthropology*, 123, 4, p. 333-339.

462. **WASTERLAIN** S.N., ASCENSO B.F. et SILVA A.M. **2011** - Skeletal metastatic carcinoma: A case from 15th-20th century Coimbra, Portugal. *International Journal of Osteoarchaeology*, 21, 3, p. 336-346.
463. **WATERS-RIST** A.L. et HOOGLAND M.L.P. **2013** - Osteological evidence of short-limbed dwarfism in a nineteenth century Dutch family: Achondroplasia or hypochondroplasia. *International Journal of Paleopathology*, 3, 4, p. 243-256.
464. **WAY** T.W., CHAN H.P., GOODSITT M.M., SAHINER B., HADJIISKI L.M., ZHOU C. et CHUGHTAI A. **2008** - Effect of CT scanning parameters on volumetric measurements of pulmonary nodules by 3D active contour segmentation: A phantom study. *Physics in Medicine and Biology*, 53, 5, p. 1295-1312.
465. **WEEKS** K.R. **1970** - *The anatomical knowledge of the ancient Egyptians and the representation of the figure in Egyptian art*. Yale University, 1970. 503p. PhD Thesis.
466. **WEI** G. et MA P.X. **2004** - Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 25, 19, p. 4749-4757.
467. **WELLS** C. **1967** - Pseudopathology. In: BROTHWELL D. et SANDISON A. T. (eds.), *Diseases in Antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations*. Springfield: C. Thomas, p. 5-19.
468. **WELLS** C. **1979** - Dwarfism and cervical rib in an Anglo-Saxon from Jarrow Monastery. *Transactions & studies of the College of Physicians of Philadelphia*, 1, 1, p. 62-66.
469. **WHITEHOUSE** W.J. **1974** - The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *Journal of Microscopy*, 101, 2, p. 153-168.
470. **WHITTAKER** D.K. et RICHARDS D. **1978** - Scanning electron microscopy of the neonatal line in human enamel. *Archives of Oral Biology*, 23, 1, p. 45-50.
471. **WIEDENMAYER** F. et HOTZ G. **2002** - History of the collection of physical anthropology in the Natural History Museum Basel, Switzerland. *Bulletin de la Société Suisse d'Anthropologie*, 8, 1, p. 41-53.
472. **WILLIAMS** J.A. **1993** - Possible histiocytosis X in a plains Woodland burial *American Journal of Physical Anthropology*, 36, S16, p. 208-209.
473. **WITZEL** C. **2014** - Incremental enamel markings in deciduous teeth. Determination of postnatal lifespan even in skeletonized remains. *Rechtsmedizin*, 24, 3, p. 165-171.
474. **WOLFF** J. **1892** - *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: A. Hirschwald, 126 p.
475. **ZAINO** E.C. **1964** - Paleontologic thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 119, p. 402-412.
476. **ZEMEL** B.S. et KATZ S.H. **1986** - The contribution of adrenal and gonadal androgens to the growth in height of adolescent males. *American Journal of Physical Anthropology*, 71, 4, p. 459-466.
477. **ZINK** A. et NERLICH A. **2001** - A case of Langerhans Cell Histiocytosis in an infant of a late roman cemetery. *Journal of Paleopathology*, 13, 2, p. 67-74.

Titre : La micro-architecture trabéculaire de l'os en croissance : variabilité tridimensionnelle normale et pathologique analysée par microtomodensitométrie

Résumé : L'imagerie médicale et la 3D, en pleine expansion dans le champ de l'anthropologie biologique, permettent d'explorer les structures internes tout en les préservant. L'étude de la micro-architecture osseuse trabéculaire permet d'appréhender la variabilité de l'os humain à une échelle jusqu'à présent peu explorée. Dans le cadre de cette recherche, cette variabilité est analysée et caractérisée en termes de croissance et de maturation, en fonction des critères individuels d'âge et de sexe, ainsi que dans des contextes pathologiques variés. Les images microtomodensitométriques des métaphyses humérales proximales de 43 sujets immatures (provenant de 3 collections ostéologiques de référence et couvrant l'ensemble des âges du développement) et celles de 8 cas paléopathologiques (représentant 5 étiologies différentes) ont été analysées pour quantifier la micro-architecture osseuse trabéculaire. Nos résultats montrent que cette micro-architecture varie pendant et entre les différentes phases de la croissance. Des corrélations avec l'âge sont mises en évidence, si elles n'expliquent pas suffisamment la variabilité observée pour en faire des estimateurs d'âge précis, il apparaît néanmoins que les variations relevées entre les différents volumes d'intérêt pourraient caractériser différentes périodes de la croissance. Les variables mesurées présentent des différences sexuelles significatives pendant l'adolescence, mais ne peuvent pas en l'état être utilisées pour la diagnose sexuelle. L'étude de la microarchitecture trabéculaire osseuse des sujets pathologiques atteste d'un développement anormal de l'os et donc du statut pathologique de l'individu observé.

Mots clés : Microtomodensitométrie, os trabéculaire, micro-architecture, croissance et maturation, auxologie, enfants, paléopathologie, humérus

Title: Trabecular bone microarchitecture during growth: three-dimensional normal and pathological variability analyzed by μ CT-scan.

Abstract: Medical imaging and 3D reconstructions are used increasingly by anthropologists; they allow both investigating and preserving internal structures. Study of trabecular bone microarchitecture allows understanding variability of human skeleton at a smaller scale. This variability is observed and characterized in terms of normal growth and maturation according to age and sex, and for several pathological conditions. μ CT scans of proximal metaphysis of humerus from 43 immature individuals (coming from 3 identified skeletons collections and representing all periods of age development) and 8 paleopathological cases (corresponding to 5 different etiologies) have been analyzed to quantify bone microarchitecture. Our results show that this microarchitecture varies during and between different phases of growth. Correlations with age are highlighted, even if they do not sufficiently explain the observed variability in order to represent specific age estimators; it nevertheless appears that the variations observed between the different volumes of interest could characterize different periods of growth. The measured variables showed significant sex differences only during the adolescence period, but they cannot be used, in the present state, for sex determination. The study of the trabecular bone microarchitecture of pathological individuals attests of the abnormal development of bone and therefore of their pathological status.

Keywords: μ CT-scan, trabecular bone, microarchitecture, human growth and maturation, auxology, children, paleopathology, humerus

Thèse financée par la région Aquitaine et réalisée au sein de l'UMR 5199 PACEA, équipe A3P, Université de Bordeaux, Bât. B8, allée Geoffroy Saint-Hilaire, CS 50023, 33615 Pessac cedex, France.